Zeitschrift für die gesamte experimentelle Medizin

Herausgegeben von

E. Abderhalden-Halle, **E. Enderlen**-Würzburg, **O. Lubarsch**-Berlin, **C. v. Noorden**-Frankfurt a. M., **E. Payr**-Leipzig, **C. Pirquet**-Wien, **F. Sauerbruch**-München, **A. Schittenhelm**-Kiel, **W. Straub**-Freiburg, **W. Trendelenburg**-Tübingen, **P. Uhlenhuth**-Straßburg

Dreizehnter Band

Mit 153 Textabbildungen und 4 Tafeln

Redigiert

von

C. Pirquet und **A. Schittenhelm**

Berlin

Verlag von Julius Springer

1921

Druck der Spamerschen Buchdruckerei in Leipzig

Inhaltsverzeichnis.

Über Kampfgasvergiftungen.

I. Über Reizgase.

Von

Ferdinand Flury.

Mit 2 Textabbildungen.

(Eingegangen am 30. Juni 1920.)

Unter den neuen Waffen, deren Einführung durch die Umgestaltung der modernen Kriegführung notwendig geworden war, beanspruchen in medizinischer Hinsicht die chemischen Kampfstoffe besonderes Interesse. Ihre Verwendung ist begründet in der Unzulänglichkeit und in dem Versagen der bisherigen auf Sprengwirkung beruhenden Kriegsmittel im Stellungskampfe. Wie von jeher die vielgestaltigen, mit den Kriegsverhältnissen zusammenhängenden Schädigungen der Gesundheit für den Arzt überhaupt, im besonderen aber die Kriegsverletzungen für den Chirurgen und in neueren Zeiten die ansteckenden Krankheiten und Seuchen für den Hygieniker eine wertvolle Schule geworden sind und ein weites Feld der Betätigung gebildet haben, so hat im letzten Kriege die Neuerscheinung des Gaskampfes die Heranziehung und Mitarbeit einer Reihe von medizinischen Hilfswissenschaften, deren Inhalt und Gegenstand bisher nicht in unmittelbarer Berührung mit der Kriegführung gestanden waren, erforderlich gemacht.

Die medizinische Bedeutung des Gaskampfes ist vor allem in dem Umstand gelegen, daß es sich hier um das Auftreten von in solchem Umfang früher nicht beobachteten Massenschädigungen handelt, bei denen Ursache, Verlauf und sonstige Bedingungen und Begleitumstände meist leicht feststellbar und deshalb in ihren gegenseitigen Beziehungen besser übersehbar sind, als bei ähnlichen, aber meist vereinzelt vorkommenden Unglücksfällen in Friedenszeiten. Es stand also für das Studium derartiger Wirkungen ein überaus reiches und seltenes Material zur Verfügung, dessen Wert auch neben den schweren Opfern, mit denen dieser erkauft ist, noch stark ins Gewicht fällt. So war die Möglichkeit geschaffen, ein bisher nur mangelhaft bearbeitetes Gebiet nach allen Seiten gründlich zu durchforschen und schon heute läßt sich mit Sicherheit feststellen, daß auch nach dieser Richtung aus den wissenschaftlichen Arbeiten des Krieges für kommende Zeiten ein Nutzen erwachsen wird.

In dieser Hoffnung und aus diesen Erwägungen heraus soll in der

Folge eine Reihe von Veröffentlichungen erscheinen, die sich mit dem Wesen der Erkrankungen durch Kampfgase befassen.

In den Verhältnissen liegt es begründet, daß die therapeutischen Maßnahmen in erster Linie Ziel und Richtschnur bei diesen Untersuchungen abgaben. Die außergewöhnlichen Arbeitsbedingungen, das umfangreiche Material und die große Zahl von Mitarbeitern machen es verständlich, daß weit über den ursprünglichen engbegrenzten Zweck hinaus mancherlei bemerkenswerte Einzeltatsachen und auch wertvolle Gesetzmäßigkeiten, sowie gewisse Verbesserungen der Methodik aufgefunden worden sind. Überdies wurden noch, wie in der Folge gezeigt werden wird, Probleme, die von grundlegender Bedeutung für das Verständnis allgemein pathologischer Vorgänge sind, in den Vordergrund gestellt und von neuen Gesichtspunkten aus beleuchtet.

Wie bei jeder engen Zusammenarbeit eines größeren Kreises von Personen ist es auch im vorliegenden Fall natürlich, daß manche Beobachtung auf gemeinsamer Tätigkeit beruht, ebenso wie sich viele der im folgenden wiedergegebenen Anschauungen erst allmählich aus wechselseitigen Anregungen herausgebildet haben. Aus diesen Gründen läßt sich der Anteil der einzelnen Mitarbeiter an diesen Untersuchungen, deren Sichtung und Herausgabe aus äußeren Gründen nur einigen wenigen Personen übertragen werden mußten, auf den meisten Gebieten nur schwer, manchmal überhaupt nicht abgrenzen.

Die Gaskampfstoffe.

Chemische Stoffe als Kampfmittel wurden im letzten Kriege von allen kriegführenden Parteien benutzt: Es liegt in der Natur der neuen Kriegsmethode, daß manche derartige Kampfstoffe nur vorübergehend in Verwendung waren und mit der weiteren Ausbildung der Methodik und den wachsenden Erfahrungen durch andere Substanzen von stärkerer oder neuartiger Wirkung ersetzt wurden. Deshalb finden wir unter ihnen eine Anzahl von sehr verschiedenartig zusammengesetzten Verbindungen, die auch im Grade und in der Art ihrer Wirkung sich nicht unwesentlich voneinander unterscheiden.

Von den eigentlichen Gaskampfstoffen zu unterscheiden sind die zahlreichen pharmakologisch wirksamen Substanzen, die aus technischen Gründen den Gasgeschossen zugesetzt wurden, ferner die Rauch- und Nebelstoffe (Schwefeltrioxyd, Chlorsulfonsäure, Zinntetrachlorid), die Inhaltsstoffe der Brandgranaten (z. B. Phosphor, Schwefelkohlenstoff, Kohlenwasserstoffe, Nitroverbindungen, Stickoxydverbindungen), endlich die Explosionsgase und Verbrennungsprodukte der Sprengkörper, wie z. B. das Kohlenoxyd.

In der folgenden Tabelle ist eine Zusammenstellung der Substanzen wiedergegeben, die im Gaskampf Verwendung gefunden haben.

Tabelle I.

Namen	Formel	Mol. Gew.	Dichte	Siedepunkt Grad	Flüchtigkeit	Wasserbeständigkeit
Chlor	Cl_2	71	1,33	− 33,5	Gas	HCl-Bildg.
Phosgen	$COCl_2$	98,9	1,43	+ 8,2	gasförmig	schnell zersetzlich
Chlorierte Ameisensäureester	$Cl \cdot COOCH_2Cl$ $Cl \cdot COOCHCl_2$	129 163.5	1,53	109	46 333 mg/m³	zersetzlich
Perchlorierter Ameisensäureester	$ClCOOCCl_3$	198	1,65	127	43 000 mm³/m³	zersetzlich
Sulfurylchlorid (Chlorsulfonsäure)	SO_2Cl_2	135	1,66	70,5	[1])	zersetzlich
Chlorschwefelsäuremethylester	$Cl \cdot SO_2 \cdot OCH_3$	130,5	[1])	132	[1])	leicht zersetzlich
Chlorschwefelsäureäthylester	$Cl \cdot SO_2OC_2H_5$	144,5	[1])	152	[1])	leicht zersetzlich
Dichlormethyläther	$Cl \cdot CH_2 \cdot O \cdot CH_2 \cdot Cl$	115	1,37	105	137 700 mm³/m³	rascher Zerfall
Dibrommethyläther	$Br \cdot CH_2 \cdot O \cdot CH_2 \cdot Br$	224	2,18	150	14 500 mm³/m³	sehr zersetzlich
Chlorpikrin	$CCl_3 \cdot NO_2$	164,5	1,69	113	175 000 mm³/m³	wasserbest.
Chloraceton	$CH_3 \; CO \cdot CH_2 \cdot Cl$	92,5	1,16	119	[1])	wasserbest.
Bromaceton	$CH_3 \cdot CO \cdot CH_2 \cdot Br$	137	1,4	136,5	[1])	wasserbest.
Jodaceton	$CH_3 \cdot CO \cdot CH_2 \cdot J$	184	2,17	[1])	[1])	wasserbest.
Bromessigsäuremethylester	$CH_2Br \cdot COO \cdot CH_3$	153	[1])	144	[1])	ziemlich beständig
Jodessigsäureäthylester	$CH_2J \cdot COOC_2H_5$	200	[1])	78 (35 mm)	[1])	ziemlich beständig
Benzylbromid	$C_6H_5CH_2Br$	171	1,438	201	2400 mm³/m³	beständig
Benzyljodid	$C_6H_5CH_2J$	218	1,733	226	663 mm³/m³	beständig
Xylylbromid (meta)	$C_6H_4CH_3 \cdot CH_2Br$	185	1,31	215	2500 mg/m³	beständig
Phenylcarbylaminchlorid (Phenylisocyanchlorid)	$C_6H_5 \cdot CNCl_2$	174	1,29	208	2100 mg/m³	zersetzlich

[1]) Angaben fehlen.

Tabelle I (Fortsetzung).

Namen	Formel	Mol. Gew.	Dichte	Siede-punkt Grad	Flüchtigkeit	Wasserbeständigkeit
Cyanwasserstoff	HCN	27	0,697	26,5	[1]	—
Chlorcyan . . .	$Cl \cdot CN$	61,5	2,13	15,5	[1]	zersetzlich
Bromcyan . . .	$Br \cdot CN$	106	1,923	61,4	286 000 mm³/m³	zersetzlich
Cyankohlensäureester . . .	$CN \cdot COO \cdot CH_3$	85	1,08	97	187 000 mg/m³	zersetzlich
Acrolein	$CH_2 \cdot CH \cdot CHO$	56	<1,0	52,4	[1]	—
Dichloräthylsulfid	$S\begin{smallmatrix}\diagup CH_2 \cdot CH_2 \cdot Cl \\ \diagdown CH_2 \cdot CH_2 \cdot Cl\end{smallmatrix}$	159	1,26	217	500 mm³/m³	langsam zersetzlich
Arsentrichlorid	$AsCl_3$	181,4	2,20	130	38 270 mm³/m³	sehr zersetzlich
Methyldichlorarsin	CH_3AsCl_2	161	1,8	131	74 440 mg/m³	zersetzlich
Äthyldichlorarsin	$C_2H_5AsCl_2$	175	1,68	156	21 900 mg/m³	zersetzlich
Diphenylchlorarsin	$(C_6H_5)_2AsCl$	264,5	1,4	331	0,25 mm³/m³	zersetzlich
Diphenylcyanarsin	$(C_6H_5)_2AsCN$	255	1,45	346	0,12 mm³/m³	wenig zersetzlich

Aus der obigen Zusammenstellung ergibt sich sowohl ihren physikalischen Eigenschaften als auch ihrer chemischen Natur nach eine große Verschiedenheit der im Gaskampf verwendeten Stoffe. Abgesehen von Chlor kann keine der angeführten Substanzen als echtes Gas in streng wissenschaftlichem Sinne bezeichnet werden. Es handelt sich fast durchweg um Verbindungen, die bei gewöhnlicher Temperatur flüssig sind, unter den organischen Arsenverbindungen sind sogar feste Körper, die überhaupt keinen Dampfdruck mehr aufweisen. Da die Kampfstoffe aber bei ihrer feldmäßigen Verwendung in verdampftem oder feinzerstäubtem Zustand sich der Luft beimengen und zur Wirkung gelangen, dürfen wir sie praktisch zu den gasartigen Inhalationsgiften rechnen.

Ein weiteres Charakteristikum der uns hier interessierenden Stoffe ist ihr spezifisches Gewicht in Dampfform. Ihre Dämpfe sind, abgesehen von der Blausäure, durchweg wesentlich schwerer als die Luft. Es ist verständlich, daß diese Eigenschaft Voraussetzung ihrer Brauchbarkeit als Kampfmittel im freien Gelände war. Während die

[1]) Angaben fehlen.

Dichte aber für den Mechanismus ihrer Wirkung nur wenig in Betracht kommt, ist, wie später gezeigt wird, der Grad der Flüchtigkeit von höherer Bedeutung. Unter den verwendeten Stoffen sind solche von so geringer Flüchtigkeit, daß sie noch nach Wochen im Gelände haften bleiben und dadurch noch erhebliche Schädigungen hervorrufen. Es ist keine zufällige Erscheinung, daß gerade diese Art von Kampfstoffen zu schweren Hautschädigungen und zu Erkrankungen von besonders langer Dauer geführt hat.

Im Zusammenhang damit steht eine weitere wichtige Eigenschaft, die mehr oder weniger allen Kampfstoffen eigentümlich ist, ihre Oberflächenaffinität. Ihre Dämpfe werden stark adsorbiert, sie haften also stark an gewissen Grenzflächen. Dadurch werden sie, wie dies ja bei Gasen bekannt ist, an den Trennungsflächen gasförmig-fest, bzw. gasförmig-flüssig verdichtet und angereichert. Von diesen Oberflächenerscheinungen, die naturgemäß bei der Aufnahme der Stoffe und ihrer Verteilung im Organismus eine große Rolle spielen, wurde auch bei den Abwehrmaßregeln weitgehende Nutzanwendung gezogen. Alle auf Luftfiltration beruhenden Gasschutzvorrichtungen enthalten deshalb neben chemisch wirkenden Absorptionsmitteln auch physikalisch wirkende, wie Holzkohle oder Faserstoffe und mit Seifen oder Fetten getränkte Gewebe.

Die Kampfgase sind ferner fast ausnahmslos organische Verbindungen, also Abkömmlinge des Kohlenstoffs. Das Chlorgas war nur bei Beginn des Gaskrieges vorübergehend in Gebrauch, und aus der großen Zahl der anderen ähnlichen Gase anorganischer Natur, die wegen ihrer hohen Giftwirkung längst bekannt waren, ist kein einziges zur feldmäßigen Anwendung gekommen. Diese eigentümliche Erscheinung beruht, wenigstens zum Teil, in ihrer relativ geringen Wirksamkeit. Bei der Auswahl der Kampfstoffe kommen die besonderen Löslichkeitsverhältnisse der organischen Körper wesentlich in Betracht. Wie bei der Narkose bildet auch hier das Teilungsverhältnis zwischen Lipoiden und Wasser eine ausschlaggebende Rolle für den Grad der Wirkung. Da sich alle Kampfgase sehr leicht in Fetten und fettähnlichen Stoffen lösen, dringen sie ebenso wie die Narkotica leicht und schnell in jede lebende Zelle ein. Sie unterscheiden sich dadurch von den meisten ionisierten Verbindungen, vor allem den Mineralsäuren in verdünnten, wässerigen Lösungen. Ihre Löslichkeit in Wasser ist, soweit sie überhaupt gemessen werden kann, dagegen fast durchweg sehr gering. Die in allgemein biologischer, besonders aber in toxikologischer Hinsicht wichtige Ähnlichkeit der Narkotica und der hier behandelten Stoffe ist aber nur beschränkt. Sie bezieht sich lediglich auf den Eintritt in die Zelle und das Durchdringungsvermögen.

Die erheblichen Unterschiede der Wirkung beruhen auf den chemischen Veränderungen, die sich innerhalb der Zelle abspielen.

Der Grundsatz, daß im allgemeinen große chemische Reaktionsfähigkeit mit starker pharmakologischer Wirkung verknüpft ist, trifft auch bei einer Anzahl von Kampfstoffen zu. So kann es nicht wundernehmen, daß manchen Stoffen, wie dem Phosgen und den ihm nahestehenden Säurechloriden, die zu den reaktionsfähigsten Verbindungen der Chemie gehören, auch hohe Giftwirkung zukommt. Es ist auch kein Zufall, daß stark ungesättigte Verbindungen oder Verbindungen, in denen Sauerstoffatome in möglichster Nähe reaktionsfähiger Halogene stehen, vorherrschen. Solche Verbindungen sind, wie die reichen Erfahrungen der Chemie beweisen, nicht nur durch ihre hohe Reaktionsfähigkeit, sondern auch durch große Reaktionsgeschwindigkeit mit gewissen chemischen Gruppierungen, die zweifellos auch in der lebenden Zelle eine große Rolle spielen, ausgezeichnet. Von letzteren kommen wohl als wichtigste die Amino-, die Hydroxyl- und die Aldehydgruppe in Frage.

Während also die Erklärung der allgemeinen Ursache der Gift- oder Reizwirkung bei den Säurechloriden, den halogenierten Aldehyden, Ketonen, Estern, Äthern oder bei den ebenfalls stark ungesättigten, zu Additionsverbindungen neigenden Cyan-, Isocyanderivaten und den Senfölen auf keine besonderen Schwierigkeiten stößt, befinden sich unter den Kampfgasen doch auch Vertreter gewisser Gruppen, deren hohe Giftwirkung sich dem Chemiker nicht auf den ersten Blick erklärt. Hierher gehört z. B. das Thiodiglykolchlorid (Dichloräthylsulfid). So verschiedenartig die chemische Zusammensetzung der einzelnen Kampfgase auch ist, so kommen ihnen doch auch in chemischer Hinsicht mancherlei gemeinsame Eigenschaften zu. Außer den bereits genannten verdient hier noch besondere Erwähnung eine Reaktion, die hydrolytische Spaltbarkeit. Gerade die am stärksten wirksamen Verbindungen, wie z. B. das Phosgen und das Dichloräthylsulfid, zerfallen bei Berührung mit Wasser in praktisch ungiftige Körper, wie aus folgenden Formelbildern hervorgeht:

$$COCl_2 + H_2O = CO_2 + 2\,HCl.$$

Phosgen + Wasser = Kohlendioxyd + Chlorwasserstoff

$$S(CH_2 \cdot CH_2Cl)_2 + 2\,H_2O = S(CH_2 \cdot CH_2OH)_2 + 2\,HCl.$$

Dichloräthylsulfid (Thiodiglykolchlorid) + Wasser = Thiodiglykol (ungiftig) + Chlorwasserstoff

In ähnlicher Weise spalten die meisten hierhergehörigen Halogenderivate mit Wasser Halogenwasserstoff ab. Die Annahme ist deshalb sehr naheliegend, daß die Giftwirkung dieser Verbindungen lediglich auf einer Abspaltung von Säure im Innern der Zelle beruhe. Da verdünnte, wässerige Lösungen von Mineralsäuren in lebende Zellen nicht einzudringen vermögen, müßte man sich den Vorgang in der Weise deuten,

daß die organischen Verbindungen infolge ihrer Lipoidlöslichkeit zunächst unzersetzt in die Zelle eindringen und erst innerhalb der Zelle hydrolytisch zerlegt werden. Dadurch wäre den Wasserstoffionen die Möglichkeit geboten, in gewisse, gegen ihre Wirkung besonders empfindliche und für das Leben der Zelle wichtige, chemische Vorgänge einzugreifen und dort irreversible Schädigungen hervorzubringen. Diese Vorstellung gewinnt an Wahrscheinlichkeit, wenn man die hohe Bedeutung der Wasserstoffionenkonzentration für viele biologische Prozesse z. B. gewisse Fermentreaktionen oder für Zustandsänderungen kolloider Systeme ins Auge faßt. Aber abgesehen von einer solchen „intracellulären Säurewirkung" müssen noch andere chemische Reaktionen in Frage kommen. Das ergibt sich mit Sicherheit schon daraus, daß bei einigen sehr stark wirksamen Kampfgasen, z. B. beim Chlorpikrin, eine hydrolytische Zerlegung im Reagensglasversuch sich überhaupt nicht oder nur in ganz geringem Maße nachweisen läßt. Bei diesen Verbindungen liefert die chemische Reaktionsfähigkeit des ganzen Moleküls, insbesondere die Fähigkeit, Additionsverbindungen zu bilden, Anhaltspunkte für die Erklärung der Giftwirkung. Daß durch die Entstehung solcher körperfremder Komplexe in der Zelle der Ablauf der normalen Lebensvorgänge sehr eingreifende Störungen erleiden kann, ist einleuchtend. Bei anderen Kampfstoffen, z. B. beim Dichloräthylsulfid, verfügen wir über Beispiele dafür, daß auch den Oxydationsprodukten, also den im Organismus vermutlich entstehenden Umwandlungs- und Abbauprodukten, noch starke Giftwirkungen zukommen können.

Vom pharmakologischen Standpunkt aus sind die Kampfgase zu den lokal reizend wirkenden Substanzen zu rechnen. An den Orten, wo sie mit lebendem Gewebe in Berührung treten, also an der Körperoberfläche und in den Hohlräumen der Atemwege, verursachen sie Reizung, Entzündung und Nekrose. Besonders wichtig in praktischer Hinsicht ist der Umstand, daß gerade bei den giftigsten Substanzen die sensible Reizwirkung verhältnismäßig gering sein kann, so daß schon ganz schwache Konzentrationen, die die Gegenwart gefährlicher Substanzen durch warnende Sinneseindrücke nicht kundgeben, bei genügend langer Einwirkung zu Schädigungen mit tödlichem Ausgang führen können.

Eine genaue Analyse der Giftwirkung wird an der Hand einiger typischer Beispiele in den folgenden Kapiteln gegeben werden. An dieser Stelle soll deshalb nur auf zwei Momente hingewiesen werden, durch welche die Abgrenzung der „Reizgase" von anderen flüchtigen Giften ihre Berechtigung findet. Unter den im Kriege verwendeten Kampfstoffen begegnen wir einigen Substanzen, die alle bisher genauer bekannten Gase, die „traditionellen Gifte", wie z. B. Blausäure, Chlor, Arsen-

wasserstoff, an Wirksamkeit weit überragen. Für ihre Beurteilung ist besonders charakteristisch, daß sie noch beträchtliche Giftwirkungen in so minimalen Konzentrationen äußern, die bei den übrigen Gasen praktisch unschädlich sind. Dies hat in erster Linie seinen Grund in der örtlichen Wirkung. Dadurch kommt die auf die lebende Zelle auftreffende Konzentration des Giftes voll und ungeschwächt zur Reaktion. Die erst nach ihrer Resorption wirkenden Gifte erleiden dagegen im Organismus auf dem Wege bis zu den besonders giftempfindlichen Erfolgsorganen beträchtliche Verluste infolge der Herabminderung der Konzentration bei der Verteilung, durch Entgiftungsvorgänge physikalischer und chemischer Natur, und die schon während der Aufnahme einsetzenden Prozesse der Ausscheidung. Da bei den Reizgasen die resorptive Wirkung fehlt oder vollkommen in den Hintergrund tritt, fallen die genannten Verluste weg. Ein weiterer, für das Verständnis der enormen Wirksamkeit geringster Giftdosen bedeutsamer Umstand liegt darin, daß die Wirkung der Reizgase nicht auf die Gegenwart des Giftes in der Zelle beschränkt bleibt. An die primäre Schädigung schließen sich gewöhnlich langdauernde Funktionsstörungen an, die oft noch durch hinzutretende Komplikationen (Infektion) an Umfang zunehmen. In der kurzen Dauer der Einwirkung und den darauffolgenden, langdauernden Schädigungen erinnern solche Giftwirkungen an Verbrennungen durch Hitze, Licht oder andere Strahlenwirkungen. Dadurch stellen sich diese Agenzien den übrigen Kriegswaffen, die durch Verwundung wirken, an die Seite. Während bei den gewöhnlichen Giften eine enge und unmittelbare Beziehung zwischen der Giftmenge und der dadurch hervorgerufenen Wirkung vorhanden ist, scheinen Grad und Ausdehnung der gesetzten Schädigung bei den Reizgasen in starkem Mißverhältnis zu der Menge des einwirkenden Stoffes zu stehen. Dies ist jedoch nur bei oberflächlicher Betrachtung der Fall. In Wahrheit gilt auch hier die Gesetzmäßigkeit der Beziehung zwischen Giftmenge und Wirkungsgrad.

Wie nämlich sehr umfangreiche Untersuchungen gelehrt haben, lassen sich die Wirkungen der Reizgase auch zahlenmäßig mit ziemlich großer Genauigkeit bestimmen und miteinander vergleichen. Derartigen Bestimmungen ist, auch wenn man von ihrer grundlegenden Bedeutung im Krieg absieht, vom allgemein toxikologischen Standpunkt aus großer Wert beizulegen, zumal da einige der hier behandelten Stoffe, wie das Phosgen, in der chemischen Industrie vielfältig verwendet werden, andere, wie z. B. gewisse Cyanverbindungen und das Chlorpikrin, voraussichtlich bei der Bekämpfung tierischer und pflanzlicher Schädlinge in Zukunft umfangreiche Anwendung finden sollen. In der Literatur finden sich zuverlässige, quantitative Angaben nur über die bekannteren Gewerbegifte, unter denen die zahlreichen Untersuchungen

von K. B. Lehmann und seiner Schule über die praktisch wichtigen Fabrikgase an erster Stelle stehen.

Für die Wirksamkeit eines Giftes betrachtet man gewöhnlich als maßgeblich den Quotienten

$$\frac{g}{G} = Z,$$

wo g das Gewicht des aufgenommenen Giftes, G das Gewicht des Tieres und Z den Zahlenwert darstellt, bei welchem eine gewisse Wirkung, z. B. tödliche Erkrankung, eintritt.

Bei den Inhalationsgiften kann man g als ein Produkt aus 3 Faktoren darstellen, nämlich aus der Zahl der Milligramme (c) des giftigen Stoffes, die im Kubikmeter der eingeatmeten Luft vorhanden sind, ferner aus der Zahl t in Minuten, also der Zeit, während der die Luft mit dem Giftgehalte c eingeatmet wird, und schließlich aus dem Volumen dieser Luft, A, gemessen in Kubikmetern, das pro Minute von dem Versuchstiere eingeatmet wird;

$$g = c \cdot t \cdot A,$$

dies gibt in die frühere Formel eingeführt:

$$c \cdot t \frac{A}{G} = Z.$$

Betrachtet man nun in erster Annäherung den Quotienten A/G, also die Atemgröße des Tieres, bezogen auf sein Körpergewicht, als unabhängig von dem einzelnen Tier-Individuum derselben Tierspezies und von den besonderen Umständen des Versuches, so kann man dafür eine Konstante setzen und diese mit der Konstante Z in eine zusammenziehen. Dies liefert die „Habersche Formel":

$$c \cdot t = W,$$

wo W das „Wirkungsprodukt" und in dem besonderen Falle, wo die Wirkung im Eintreten tödlicher Vergiftung besteht, das „Tödlichkeitsprodukt" heißen möge. Die Leistung dieser Näherungsformel besteht darin, daß sie die Giftwirkung sehr verschiedenartiger Atemgifte mit genügender Genauigkeit und großer Bequemlichkeit zu vergleichen erlaubt. Sie ist aber insofern beschränkt, als sich das Wirkungsprodukt nicht bei beliebiger Wahl der verwendeten Konzentrationen, sondern nur bei Beschränkung auf einen bestimmten Konzentrationsbereich konstant ergibt. Bei Stoffen vom Typus des Phosgens deckt sich dieser Bereich annähernd mit dem, in welchem man überhaupt Versuche anstellen kann. Denn die Möglichkeit der Versuchsausführung ist auf der einen Seite beschränkt dadurch, daß bei hoher Konzentration die Zeit t zu kurz wird. Dies ist leicht einzusehen, wenn man überlegt, welche grobe Ungenauigkeit notwendig dann eintreten muß, wenn die in der Formel auftretende Zeit (z. B. 1—2 Min.) nicht mehr groß ist gegenüber der Zeit eines einzelnen Atemhubes.

Auf der anderen Seite kann man nicht mit so kleinen Konzentrationen arbeiten, deren analytische Feststellung ihrer Geringfügigkeit wegen zu groben Fehlern Veranlassung gibt. Die Formel genügt für alle praktischen Bedürfnisse, wenn sie noch für so hohe Konzentrationen gilt, daß die Zeit t sich auf wenige Minuten verkürzt und andererseits für so kleine Konzentrationen richtig bleibt, daß c nur wenige Milligramm im Kubikmeter beträgt. Innerhalb dieses Bereiches ist die Konstanz des Wirkungsproduktes beim Phosgen und vielen anderen Substanzen recht gut.

Jedoch ist diese Konstanz nicht bei allen Gasen zu verzeichnen. Die bemerkenswerteste Ausnahme bilden die Substanzen vom Blausäuretypus. Hier zeigen die Produkte $c \cdot t$ einen ausgeprägten Gang. Sie wachsen mit abnehmendem Werte von c, wenn man die Tödlichkeitsgrenze ins Auge faßt. Die Blausäure und die ihr verwandten erst nach der Resorption giftig wirkenden Stoffe werden also um so besser ertragen, je geringer die Konzentration ist, in der sie eingeatmet werden. Die einfachste Darstellung dieses Sachverhaltes ergibt sich dadurch, daß man einen konstanten Entgiftungsfaktor (e) in der Form

$$(c - e)\,t = W$$

einführt. Diese Annahme genügt im allgemeinen für die Darstellung der Beobachtungen, obwohl sie sicherlich nicht genau ist, denn die Aussage dieser Formel, nach welcher bei der Blausäure und den verwandten Stoffen nur die Konzentration wirkt, die oberhalb eines Schwellenwertes e gelegen ist, während alle geringeren Gehalte im Körper entgiftet werden, ist theoretisch nicht befriedigend. Die Aufstellung verfeinerter Formeln aber würde nur gerechtfertigt sein, wenn die Versuchszahlen ein so hohes Maß von Reproduzierbarkeit erlangten, daß sie zur Prüfung einer solchen Theorie brauchbar wären.

Es ist als ein wesentlicher Vorteil des Haberschen Wirkungsproduktes anzusehen, daß die Größen-Ordnung desselben bei verschiedenen Tierspezies dieselbe bleibt. Für eine praktisch genügende Kennzeichnung ist es deshalb nicht erforderlich, den Wert für die einzelnen Säugetiere (Katze, Hund, Affe) gesondert anzugeben. Die Verschiedenheit der Größe W gegenüber den Verschiedenheiten der Tiere tritt vielmehr meist in den Hintergrund gegenüber der außerordentlich viel größeren Verschiedenheit, die die verwendeten chemischen Stoffe hinsichtlich der Größe W besitzen.

Es bleibt noch übrig, auf einen Punkt hinzuweisen, der sich in einer Reihe von Fällen als bequem erwiesen hat. Wenn man nämlich die Wirkung flüssiger Stoffe untersucht, so wird man am einfachsten die angewandte Menge der giftigen Flüssigkeit dem Volumen nach abmessen und im Versuchsraum geeignet zerstäuben oder verdampfen. Zum Gebrauch der Formel ist es dann erforderlich, das angewandte Volumen

der Flüssigkeit, dividiert durch die Anzahl der Kubikmeter, in denen es zum Verdunsten gebracht worden ist, noch mit der Dichte der Flüssigkeit zu multiplizieren, um die Größe c zu erhalten. Hat man die Angabe über die Dichte nicht zur Hand, so liegt es nahe, ihre Berücksichtigung zu unterlassen. In diesem Falle gilt die benutzte Formel in der Gestalt

$$c_{(v)} \cdot t = W_{(v)},$$

wo der Index (v) besagt, daß das Volumen der Giftflüssigkeit, ausgedrückt in Kubikmill metern, an Stelle ihres Gewichtes in Milligrammen benutzt ist. („Volum-$c \cdot t$" an Stelle von „Gewichts-$c \cdot t$").

Die Verschiedenheit der lokal wirkenden Gase von den resorptiv wirkenden springt ganz besonders deutlich in die Augen, wenn man das Ergebnis der Versuche graphisch darstellt. In den folgenden beiden Abbildungen sind in einem rechtwinkligen Koordinatensystem die bei zwei Versuchsreihen mit Phosgen und mit Blausäure verwendeten Gaskonzentrationen c und die Einatmungszeiten t eingetragen. Das Zeichen + bedeutet den Tod, o das Überleben der Versuchstiere. Bei der Phosgenvergiftung tritt der Tod gewöhnlich erst im Laufe des Versuchstages oder am folgenden Tag ein, während die Blausäureatmung gewöhnlich noch während des Versuches oder ganz kurz darauf den Tod bewirkt.

Wie die Punkte auf der Abb. 1 ermittelt wurden, ergibt die folgende Zusammenstellung von Phosgenversuchen (Tabelle II). In gleicher Weise wurden die Ergebnisse einer Reihe von Blausäureversuchen (Abb. 2) verwertet.

Bei tödlicher Phosgenvergiftung liegen die niedrigsten $c \cdot t$-Werte in diesen Versuchen unter 1000, die minimale „Tödlichkeitszahl" beträgt hier etwa 330.

Bei den Versuchen mit Blausäure ergeben sich dagegen mit fallender Konzentration schnell zunehmende, die Zahl 1000 weit überschreitende $c \cdot t$-Werte.

Aus den Produkten $c \cdot t$ läßt sich übrigens auch die eingeatmete absolute Giftmenge annähernd schätzen. Beträgt das durchschnittlich in einer Minute geatmete Luftvolumen 1 Liter, so entspricht das $c \cdot t$-Produkt 1000 einer absoluten Giftmenge von 1 mg. Dies ergibt sich aus folgendem Beispiel. Im Kubikmeter Luft seien 100 mg eines giftigen Gases enthalten. Ein Tier mit einem Minuten-Atemvolumen von 1 Liter atme 10 Minuten lang dieses Luftgemisch ein. Dann nimmt es 10 Liter oder den 100. Teil dieses Gemisches, entsprechend 1 mg des betreffenden Gases, zu sich.

Bei einer Katze, deren Atemvolumen in der Minute 1 Liter ist, beträgt also die tödliche Phosgendosis nur einen geringen Bruchteil eines Milligramms. Blausäure dagegen wirkt, wenn man von den höchsten Konzentrationen absieht, erst nach Aufnahme einer von der Konzentration abhängigen Anzahl von mehreren Milligrammen tödlich.

Abb. 1 (Phosgen).

Abb. 2 (Blausäure).

Tabelle II. Phosgenversuche an Katzen (zu Abb. 1).

Konzentration mg/m³ c	Einatmungszeit in Minuten t	Produkt $c \cdot t$	Ergebnis
5	60	300	überlebt.
5	120	600	überlebt, erkrankt aber.
10	15	150	leicht erkrankt.
11	30	330	Tod nach 2 Tagen.
12,5	60	750	Tod nach 1 Tag.
10	120	1200	Tod nach 1 Tag.
20	25	500	überlebt (krank).
25	15	375	überlebt (krank).
25	30	750	Tod nach 1 Tag.
25	60	1500	Tod nach 1 Tag.
50	7,5	375	überlebt.
45	15	675	Tod nach 1 Tag.
45	30	1350	Tod nach 1 Tag.
75	5	375	überlebt.
100	5	500	Tod nach 1 Tag.
150	15	2250	Tod nach 1 Tag.
500	0,5	250	überlebt.
500	1	500	überlebt.
500	2	1000	Erkrankt, Tod nach 9 Tagen.
500	3	1500	Tod in 1 Tag.

Tabelle III. Versuche mit Blausäure (Flury und Heubner).
(Zu Abb. 2.)

Konzentration mm³/m³ $c_{(r)}$	Einatmungszeit in Minuten t	Produkt $c_{(r)} \cdot t$	Tierart	Ergebnis
500	2	1000	Katze	Tod
350	4	1400	,,	Tod
350	4	1400	,,	überlebt (künstl. Atmung)
335	3	1000	,,	Tod
335	10	3350	,,	Tod
250	6,5	1600	,,	Tod nach 6 Tagen
250	6,5	1600	,,	Tod nach 11 Minuten
240	15	3600	,,	Tod
220	8	1760	,,	überlebt
200	5,5	1100	,,	überlebt
200	5,5	1100	,,	Tod
200	13	2600	Hund	überlebt
200	13	2600	Affe	überlebt
200	20	4000	Hund	Tod
200	20	4000	Affe	überlebt
180	60	10800	Katze	Tod
175	24	4200	Hund	überlebt
175	24	4200	,,	Tod
170	15	2550	Katze	überlebt
160	145	23200	,,	Tod
150	8	1200	,,	überlebt
150	8	1200	,,	Tod nach 2 Tagen
150	15	2250	,,	überlebt
150	40	6000	,,	überlebt
150	70	10500	,,	Tod
150	70	10500	,,	Tod
140	18	2500	,,	Tod (nachträglich)
140	105	14720	,,	überlebt
125	180	22500	,,	überlebt (krank)
90	80	7200	,,	überlebt
90	80	7200	,,	überlebt (symptomlos!)
65	24	1800	,,	überlebt.
50	90	4500	,,	überlebt (symptomlos)
40	24	960	,,	überlebt (symptomlos)
40	60	2400	,,	überlebt (symptomlos)
40	90	3600	,,	überlebt (symptomlos)
40	120	4800	,,	Tod

Verbindet man die den Werten $c \cdot t$ entsprechenden Punkte oder zieht man, wenn ersteres schwerer durchführbar ist, zwischen den Punkten, die „tödliche Vergiftung" (+) oder „Überleben" (o) bedeuten, eine Trennungslinie, so erhält man charakteristisch verlaufende Kurven, die den Wirkungscharakter der Gase deutlich veranschaulichen. Die eingezeichneten Rechtecke lassen erkennen, daß die den Produkten $c \cdot t$ entsprechende, tödlich wirkende absolute Giftmenge bei den

Reizgasen vom Typus des Phosgens unabhängig von der Konzentration und praktisch konstant ist, während bei den übrigen Gasen die Endwirkung von der jeweiligen Konzentration abhängt. Damit steht im Einklang, daß für eingeatmete Blausäure, Kohlenoxyd, die flüchtigen Narkotica und andere nach der Resorption wirksame Substanzen eine allgemeingültige „letale Dosis" nicht existiert.

Die Ursache dafür ist beim Kohlenoxyd und den flüchtigen Narkoticis lange bekannt: sie ist darin zu sehen, daß zwischen der im Körper vorhandenen Giftmenge und der durch die Atmung zu- und abfließenden Menge ein Gleichgewicht herzustellen ist, das fast beliebig lange erhalten werden kann; die tatsächlich wirkende Giftkonzentration bleibt also trotz dauernder, erneuter Giftzufuhr wegen der gleichzeitig vorhandenen Ausatmung konstant. Gleiches ist ganz bestimmt auch bei der Blausäure der Fall[1]). Daneben kommt freilich hier auch der Entgiftungsfaktor stark in Betracht.

Ganz anders liegen die Dinge beim Phosgen und ähnlichen Stoffen. Von dem, was die Bronchialschleimhaut und das Lungenepithel erreicht, wird keine Spur mehr zurückgegeben, sondern es kommt quantitativ in voller Menge zur Wirkung.

Überblickt man die große Zahl der bis heute bekannten gasförmigen Gifte, so erkennt man leicht, daß zwischen den zwei typischen Gruppen alle denkbaren Übergänge vorhanden sind. Auch unter den verschiedenen, im Kriege verwendeten „Gasen" begegnet man Substanzen, deren Einatmung neben lokalen Schädigungen auch zu resorptiven Giftwirkungen führt. Das einheitliche Vergiftungsbild erleidet dadurch gewisse Abänderungen. Dazu kommt noch, daß auch bei den lokal wirksamen Giften der Grad der subjektiv wahrgenommenen Reizung in keiner regelmäßigen Beziehung zu der objektiv nachweisbaren Zellschädigung und damit zur ausschlaggebenden Wirkung steht. Wie die resorptiv wirkenden Gifte durch ihre besondere Eigenart vielgestaltige Vergiftungsbilder entfalten, so ergeben sich also auch bei der Einwirkung der Reizgase je nach den physikalischen Eigenschaften und der chemischen Reaktionsfähigkeit erhebliche Unterschiede, die eine weitere Einteilung in verschiedene Gruppen rechtfertigen.

Als typische Vertreter derartiger Gruppen wurden 3 Verbindungen ausgewählt, die schon wegen ihrer außerordentlich umfangreichen Verwendung als Gaskampfstoffe besonderes praktisches Interesse beanspruchen, aber auch in theoretischer, rein wissenschaftlicher Hinsicht nach mancher Richtung von grundlegender Bedeutung sind.

Das Phosgen gilt als einfachster Vertreter der leicht flüchtigen,

[1]) Vgl. F. Flury und W. Heubner, Über Wirkung und Entgiftung eingeatmeter Blausäure. Biochem. Zeitschr. 95, 249. 1919.

durch Wasser momentan zersetzbaren Kampfstoffe, bei denen die Reizwirkung gegenüber der Giftwirkung zurücktritt.

Das Chlorpikrin gehört zu den Stoffen von mittlerer Flüchtigkeit. Es wird durch Wasser nicht zerlegt, besitzt stärkste, sensible Reizwirkung und daneben auch resorptive Wirkungen.

Das Dichloräthylsulfid endlich ist von sehr geringer Flüchtigkeit und wird durch Wasser langsam gespalten. Die sensible Reizwirkung fehlt fast vollkommen, dagegen treten hier in stärkstem Maße die allgemeinen Zellgiftwirkungen hervor.

Im engsten Zusammenhang mit dem Verhalten dieser Substanzen stehen die besonderen Eigentümlichkeiten, die ihre Wirkung auf den Organismus kennzeichnen. Ihre eingehende Schilderung bildet den Gegenstand der folgenden Veröffentlichungen.

Über Kampfgasvergiftungen.

II. Über Zersetzung der Kampfstoffe durch Wasser.

Von

P. Rona, Berlin.

Mit 4 Textabbildungen.

(Eingegangen am 28. Juni 1920.)

Bei der Einatmung von Reizgasen treffen diese auf der feuchten Oberfläche der Luftwege mit Wasser zusammen und treten aus dem gas- oder dampfförmigen Zustande in wässerige Lösung über. Es ist daher eine Grundfrage für die Beurteilung ihrer Wirkung, wie weit sie bei der Auflösung in Wasser unverändert bleiben oder zersetzt werden.

Für die Prüfung der Zersetzung der Kampfstoffe kamen zwei Methoden zur Anwendung. Erstens die colorimetrische Bestimmung der Wasserstoffionenkonzentration der Lösung der betreffenden Kampfstoffe in Wasser bzw. der Änderung der $H^{\cdot}$-Konzentration der Lösung oder des Gemisches Kampfstoff-Wasser. Zweitens die Prüfung der Leitfähigkeit während der Einwirkung des Wassers auf den Kampfstoff.

Die erste Methode beruht auf der Überlegung, daß bei der Zersetzung der meisten Kampfstoffe Säure entsteht, was in einer Erhöhung der Wasserstoffionenkonzentration der Lösung seinen Ausdruck findet. Bei Anwendung geeigneter Indicatoren wird die Farbe der Lösung und namentlich jede Änderung dieser Farbe in dem Umschlagsgebiet des Indicators durch Farbenvergleich mit Lösungen von bekannter H-Konzentration die $H^{\cdot}$-Ionenkonzentration unmittelbar angeben.

Die in der vorliegenden Untersuchung benutzten Indicatoren waren die folgenden: 1. Neutralrot (0,1 g in 500 ccm 93 proz. Alkohol + 500 ccm Wasser gelöst), 2. Methylrot (0,1 g in 300 ccm 93 proz. Alkohol + 200 ccm Wasser gelöst), 3. Methylorange (0,1 g in 1000 ccm Wasser gelöst), Tropaeolin 00 (0,1 g in 1000 ccm Wasser gelöst). Die Umschlagsgebiete dieser Indicatoren liegen bei folgenden p_H: für 1. 6,5—8,0, 2. 4,2—6,3, 3. 3,7—4,4, 4. 1,4—2,6[1]).

Die zweite Methode fußt darauf, daß die Kampfstoffe im allgemeinen keine Elektrolyte sind; erst bei ihrer Zersetzung entstehen Produkte, die die Leitfähigkeit der (wässerigen) Lösung erhöhen. So kann eine

[1]) Vgl. L. Michaelis, Die Wasserstoffionenkonzentration. 1914. J. Springer.

beobachtete Steigerung der Leitfähigkeit als Zeichen und Maß der Zersetzung benutzt werden.

Im einzelnen ergab die Untersuchung folgendes.

Phosgen.

Von den in Betracht kommenden Methoden ist hier die Indicatorenmethode die geeignetste. Es wurde (nach Sörensen) durch Mischung von Natriumcitrat (0,1 molare Lösung sekundären Natriumcitrats) und Salzsäure (0,1 n) eine abgestufte Wasserstoffionenreihe von 4 Gliedern dargestellt. Die Zusammensetzung der Mischung und die zugehörigen Wasserstoffionenkonzentrationen (ausgedrückt in p_H) waren die folgenden[1]):

I.	4,5 ccm Citrat	+ 5,5	ccm HCl		$p_H = 3,364$
II.	4,0 „ „	+ 6,0	„	„	$p_H = 2,972$
III.	3,33 „ „	+ 6,67	„	„	$p_H = 2,274$
IV.	3,0 „ „	+ 7,0	„	„	$p_H = 1,925$

Je 10 ccm dieser Lösungen wurden mit je einem Tropfen Tropaeolin 00 versetzt, das in dem vorliegenden Bereich der Wasserstoffionenkonzentrationen sein Umschlagsgebiet von rot zu gelb hat.

Dann wurden Reagensgläser mit 10 ccm dest. Wasser von 0° beschickt und mit so viel flüssigem Phosgen (in Aceton gelöst) versetzt, daß die Wasserstoffionenkonzentration der Lösung bei völliger Zersetzung des Phosgens sich in den obigen p_H-Grenzen bewegen mußte.

So wurden in einem Versuch 2 Tropfen flüssiges Phosgen in 10 ccm Aceton getropft (beide Flüssigkeiten standen in Eiswasser), dann wurden vier mit 10 ccm dest. Wasser beschickte, mit je 1 Tropfen Tropaeolin 00 versetzte Reagensgläser (Farbe rein gelb), die im Eiswasser standen, mit bzw. 3, 5, 8, 10 Tropfen der acetonischen Phosgenlösung versetzt.

Es zeigte sich, daß nach dem Zufügen des Phosgens die Wasserstoffionenkonzentration der betreffenden Lösungen sich sofort (der ganze Vorgang des Zufügens und Vermischens des Phosgens dauerte etwa 2—3 Sekunden) bedeutend erhöhte. Der p_H-Wert im Reagensglas

Nr. 1	war ca.	3,3
Nr. 2	war zwischen	3,3 und 2,9
Nr. 3	war (fast)	2,9
Nr. 4	war	2,3

Ferner ergab sich, daß in der mittels des Indicators gemessenen Wasserstoffionenkonzentration in der Beobachtungszeit von mehreren Stunden (bis zum nächsten Tage) keine Zunahme stattfand. Die gleich am Anfang beobachtete Wasserstoffionenkonzentration war demnach die maximale. Die Zersetzung des Phosgens im Wasser mußte demnach

[1]) Vgl. S. P. L. Sörensen, Enzymstudien II. Biochem. Zeitschrift **21**, 131 (1909).

eine äußerst kurz dauernde (momentane) sein, da eine fortschreitende Zunahme der Wasserstoffionenkonzentration auch in den allerersten Beobachtungszeiten nicht nachgewiesen werden konnte.

Orientierende Messungen der Leitfähigkeit des mit Phosgen versetzten Leitfähigkeitswassers sprechen ebenfalls für eine momentane Zersetzung des Phosgens. Wurde von der oben erwähnten acetonischen Phosgenlösung 0,5 ccm zu 20 ccm Leitfähigkeitswasser zugefügt und die Leitfähigkeit gemessen, so sank der Widerstand sofort (d. h. innerhalb der erforderlichen Zeit vom Zufügen der Phosgenlösung bis zur ersten genauen Ablesung des Widerstandes, was $^1/_2$—$^3/_4$ Minute ausmacht), von ca. 40 000 Ohm auf 150 Ohm, und blieb dann unverändert auf dieser Höhe.

Verhältnisse im „künstlichen Blutserum".

Um die Verhältnisse im Blutserum nachzuahmen, wurde ein „künstliches" Blutserum durch Mischung von $NaHCO_3$ und CO_2 bereitet.

Zu diesem Zweck wurde eine Lösung von Bicarbonat in der Stärke von 0,13 Mol. im Liter hergestellt und 0,01 Mol. HCl zugefügt. Die zugefügte Säure setzt sich mit dem Bicarbonat um:

$$0{,}13\,\text{Mol. } NaHCO_3 + 0{,}01\,\text{Mol. } HCl \rightarrow 0{,}12\,\text{Mol. } NaHCO_3 + 0{,}01\,\text{Mol. } H_2CO_3.$$

Die Lösung enthält demnach 0,12 Mol. $NaHCO_3$ und 0,01 Mol. H_2CO_3 pro Liter, ein Verhältnis, das dem im Serum vorhandenen im wesentlichen entspricht.[1]) Die Wasserstoffionenkonzentration dieser Lösung ist nahe gleich der des Blutserums, nämlich $0{,}25 \cdot 10^{-7}$. Das vorliegende Gemisch kann als ein brauchbares vereinfachtes Modell des Blutserums betrachtet werden (Henderson, Michaelis).

Während im früheren Versuch mit reinem Wasser etwa $^1/_{20}$ Tropfen Phosgen (auf 10 ccm Wasser) genügte, um die Wasserstoffionenkonzentration auf etwa $p_H = 2{,}9$ zu bringen, mußten zu 10 ccm unseres künstlichen Blutserums ca. 5 Tropfen flüssiges Phosgen gefügt werden, um die Wasserstoffionenkonzentration entsprechend zu erhöhen.

Erst nachdem die gesamte Kohlensäure aus dem Bicarbonat durch Phosgen (bzw. durch die daraus entstandene HCl) in Freiheit gesetzt worden und gar kein Bicarbonat mehr in Lösung ist, veranlaßt die Salzsäure eine sprunghafte Erhöhung der Wasserstoffionenkonzentration. Bei der Beurteilung der Verhältnisse muß demnach die „Pufferwirkung" des Blutes und der Organsäfte in Betracht gezogen werden.

Über die Zersetzung des Phosgens im Serum.

Nach den geschilderten Untersuchungen erfolgt die Zersetzung des Phosgens in Wasser momentan. Es war von Interesse, zu prüfen, ob die Zersetzung des Phosgens im Serum ebenso schnell verläuft. Möglicherweise könnten die Serumkolloide (hauptsächlich die Eiweißkörper des Serums) verlangsamend auf die Zersetzung wirken.

[1]) Vgl. Henderson, Lawrence, J., Ergebn. d. Physiol. (Asher-Spiro) 8, 254 (1909) und L. Michaelis l. c.

Bei der Untersuchung wurde die Leitfähigkeitsmethode angewendet. Als Serum diente ein durch mehrwöchige Dialyse von den Elektrolyten befreites Katzenserum. Alle Versuche wurden bei 0° C ausgeführt und während der ganzen Versuchsdauer das Serum im Leitfähigkeitsgefäß energisch gerührt.

1. Versuch. Zu 10 ccm Aceton wurden 2 Tropfen Phosgen zugefügt; 20 ccm dialysiertes Serum wurden mit 0,5 ccm dieser Phosgenlösung versetzt.

Widerstand vorher	2100 Ω	nach 30 Sekunden	1900 Ω
nach 10 Sekunden	1900 „	60 „	1900 „
20 „	1900 „	2 Minuten	1900 „

Der Widerstand bleibt unverändert.

2. Versuch. 10 Tropfen Phosgen in 10 ccm Aceton, davon 1 ccm zu 20 ccm dial. Serum.

Widerstand vorher	1650 Ω		
nach 10 Sekunden	300 „	nach $1^1/_2$ Minuten	300 Ω
30 „	300 „	2 „	300 „
60 „	300 „	2 „	300 „

Der Widerstand bleibt unverändert.

3. Versuch. Phosgenlösung wie in Versuch 2; davon 0,25 ccm zu 20 ccm dial. Serum.

Widerstand vorher	1650 Ω	nach 40 Sekunden	1000 Ω
nach 5 Sekunden	1000 „	60 „	950 „
10 „	1000 „	$1^1/_2$ Minuten	950 „
20 „	1000 „	2 „	950 „

Der Widerstand bleibt unverändert.

Fügt man zum Serum direkt einige Tropfen flüssiges Phosgen zu, so vergehen einige (etwa 25) Sekunden, bis eine völlige Verteilung der spezifisch schwereren Phosgentropfen im Serum erfolgt. Dann bleibt der Widerstand konstant.

4. Versuch. 2 Tropfen Phosgen werden zu 20 ccm dial. Serum zugefügt.

Widerstand vorher	1600 Ω		
nach 10 Sekunden	1100 „	nach 50 Sekunden	380 Ω
15 „	800 „	60 „	380 „
20 „	550 „	$1^1/_4$ Minuten	380 „
30 „	400 „	$1^1/_2$ „	380 „
40 „	380 „	2 „	380 „

Der Widerstand bleibt unverändert.

Aus allen diesen Versuchen ergibt sich, daß die Zersetzung des Phosgens auch im Serum momentan erfolgt.

Chlorpikrin.

Chlorpikrin wird durch Wasser nicht zerlegt.

Es wurden folgende Lösungen bzw. Gemische hergestellt:

I. 10 ccm dest. Wasser + 0,1 ccm Chlorpikrin.

II. 10 ccm Aceton + 0,1 ccm Chlorpikrin.

Von dieser Lösung wurden 1. 5 Tropfen
2. 10 „
3. 15 „ zu 10 ccm dest. Wasser zugefügt.

III. 10 ccm Aceton + 0,5 ccm Chlorpikrin.

Von dieser Lösung wurden je 15 Tropfen zu je 10 ccm dest. Wasser zugefügt. Diese Lösungen gaben mit den angeführten Indikatoren folgende Farben:

	sofort	nach 15 Minuten	nach 48 Stunden
Lakmus (Papier; blau)	blau	blau	blau
Neutralrot	gelb	gelb	gelb
Methylrot	gelb	gelb	gelb
Methylorange	gelb	gelb	gelb

Wie man sieht, ist selbst nach 48 Stunden keine Spur von saurer Reaktion nachzuweisen. — Eine Gasbildung unter Einwirkung von Wasser erfolgt nicht.

Löst man 0,5 ccm Chlorpikrin in 10 ccm Aceton und fügt man 1,0 ccm dieser Lösung zu 20 ccm Leitfähigkeitswasser (dessen Widerstand bei ca. 40 000 Ohm lag), so beobachtet man selbst nach mehreren (bis 48) Stunden nur eine äußerst geringe Abnahme des Widerstandes (Zunahme der Leitfähigkeit), die ungezwungen auf zufällige Verunreinigungen des Präparates zurückgeführt werden kann.

Widerstand	nach	1	Minute	25 000	Ω
„	„	5	Minuten	25 000	„
„	„	10	„	25 000	„
„	„	15	„	25 000	„
„	„	30	„	25 000	„
„	„	60	„	25 000	„
„	„	48	Stunden	17 000	„

Die nach Beendigung des Versuchs untersuchte Flüssigkeit gab (mit $AgNO_3$) keine Chlorreaktion.

Dichloräthylsulfid (Thiodiglykolchlorid).

Abb. 1.

Dichloräthylsulfid (Ds) wird von Wasser ganz allmählich zersetzt. Löst man 2 Tropfen Ds in 10 ccm absolutem Alkohol und fügt davon 2—10 Tropfen zu 10 ccm dest. Wasser, so behält die mit Tropäolin gelb gefärbte Lösung zunächst ihre gelbe Farbe und wird erst nach einigen Stunden rot, als Zeichen einer während dieser Zeit zunehmenden Acidität der Lösung.

Genau läßt sich die Zersetzungsgeschwindigkeit von Ds in Wasser mittels Messung der Leitfähigkeit bestimmen. Folgende Versuche in dieser Richtung seien hier angeführt.

1. Versuch. 0,05 ccm Ds. wurden in 10 ccm absolutem Alkohol gelöst, davon 0,05 ccm 20 ccm Leitfähigkeitswasser zugefügt und die Widerstände gemessen. Temp. 21° C.

Widerstand vor dem Zufügen von Ds.: 17 000 Ω.

nach 1′	15 000 Ω	nach 22′	2050 Ω
2′	13 000 „	24′	1950 „
3′	10 000 „	26′	1870 „
4′	7 500 „	28′	1850 „
5′	6 300 „	30′	1800 „
6′	5 300 „	32′	1750 „
7′	4 700 „	34′	1700 „
8′	4 100 „	36′	1700 „
9′	3 800 „	40′	1660 „
10′	3 400 „	42′	1650 „
11′	3 200 „	44′	1650 „
12′	2 950 „	46′	1640 „
13′	2 800 „	48′	1630 „
14′	2 650 „	50′	1625 „
15′	2 500 „	52′	1620 „
16′	2 400 „	54′	1610 „
17′	2 300 „	56′	1600 „
18′	2 250 „	58′	1600 „
19′	2 150 „	80′	1600 „
20′	2 100 „	Widerstand nach 4 Tagen	1450 Ω.

Die vorhandene Ds-Menge wurde demnach in 20 ccm dest. Wasser bei 21° C in etwa einer Stunde praktisch vollkommen zerlegt. Graphisch ist der Versuch in der beigefügten Kurve (Abb. 1) wiedergegeben, wo die Abscissen die Zeiten in Minuten, die Ordinaten die gemessenen Widerstände bedeuten. Man sieht, wie die Widerstände mit der Zeit in gesetzmäßiger Weise abnehmen.

Nach Beendigung des Versuches wurden $1^1/_2$ Tropfen der Lösung in das Auge einer Katze getropft. Es wurde keine Reizwirkung beobachtet.

2. Versuch. 2 Tropfen Ds. wurden in 2 ccm 90 proz. Alkohol ohne Rückstand gelöst. 19 ccm frisch ausgekochtes Leitfähigkeitswasser wurden in ein Elektrodengefäß von der Widerstandskapazität 0,57 gebracht. Der Widerstand das Wassers betrug etwa 50 000 Ω. 1 ccm der alkoholischen Ds-Lösung wurde zu dem Leitfähigkeitswasser in das Elektrodengefäß gebracht, wobei dieses leicht getrübt wurde. Der Widerstand sank sofort und betrug nach ca. 2 Minuten 1776 Ω. Die Temperatur betrug 20° C. Den weiteren Verlauf des Widerstandes zeigt die Tabelle.

Die Lösung (20 ccm) enthält ca 0,021 g Ds $= 66{,}10^{-4}$ mol/pro Liter, d. h. $66{,}10^{-7}$ mol/1 ccm Gift.

Zeit	Widerstand Ω	Leitfähigkeit $10^4 \varkappa$	Mol HCl pro cm³ $10^6 \eta$
3h 31′	1776,0	3,2	0,84
33′	832,5	6,8	1,79
35′	566,1	10,0	2,90
37′	455,1	12,5	3,30
39′	385,0	14,8	3,90
41′	340,0	16,8	4,42

2. Versuch (Fortsetzung).

Zeit	Widerstand Ω	Leitfähigkeit $10^4 \varkappa$	Mol pro cm³ $10^6 \eta$
43′	310,0	18,4	4,89
45′	290,0	19,6	5,15
47′	273,0	20,9	5,50
49′	257,0	22,2	5,89
51′	246,0	23,2	6,10
53′	236,0	24,2	6,37
55′	228,0	25,0	6,58
57′	223,0	25,6	6,73
59′	219,0	26,0	6,84
4h 1′	215,0	26,5	6,97
15′	200,0	28,5	7,50
30′	187,0	30,5	8,00
45′	182,0	31,3	8,23
nach weiteren 18 Std.	148,0	38,8	10,00

3. **Versuch.** 5 Tropfen Ds (= 0,1068 g) werden in 5 ccm 90 proz. Alkohol gelöst, davon 1 ccm zu 19 ccm Leitfähigkeitswasser im Elektrodengefäß (Kapazität 0,57) gebracht. Widerstand des Wassers > 50 000 Ω. Temperatur 19 °C; etwa 2 Minuten nach Einbringen des Giftes in das Leitfähigkeitswasser ist der Widerstand auf 3500 Ω gesunken. (Vgl. Abb. 2.)

Den Verlauf der Zersetzung zeigt folgende Tabelle:

Zeit	Widerstand Ω	Leitfähigkeit $\varkappa \cdot 10^4$	Mol HCl pro ccm Lösung $\eta \cdot 10^6$
1h 29′	3500	1,64	0,43
32′	1550	3,67	0,96
34′	1020	5,59	1,47
36′	815	6,99	1,84
39′	615	9,27	2,44
41′	545	10,46	2,75
43′	500	11,40	3,00
45′	455	12,53	3,30
47′	420	13,57	3,57
49′	395	14,43	3,80
53′	367	15,53	4,09
55′	347	16,43	4,32
57′	330	17,28	4,55
59′	320	17,93	4,72
2h 7′	282	20,21	5,32
13′	257	22,18	5,89
17′	247	23,08	6,07
30′	225	25,35	6,68
nach 48 Std.	204	27,94	7,35

Abb. 2.

4. **Versuch.** Zur genauen Analyse der Zersetzungskurve wurde der folgende Versuch angestellt (vgl. Abb. 3). 0,1513 g Dichloräthylsulfid wurden in 7 ccm 90 proz. Alkohol gelöst, 1 ccm davon mit 100 ccm Leitfähigkeitswasser verdünnt. Es entsteht zunächst eine leichte Trübung, die in einigen Sekunden vergeht.

100 ccm enthalten demnach 0,0216 g Ds $= 13{,}6 \cdot 10^{-5}$ Grammoleküle. — Der Widerstand des Leitfähigkeitswassers ist größer als 50 000 Ω. Gefäßkonstante 0,47. Temperatur 19° C.

Aus den Widerständen wird nach der Formel $\frac{C}{W} = \varkappa$ die Leitfähigkeit berechnet. Unter der bei diesen Konzentrationen gültigen Voraussetzung, daß alles HCl dissoziiert ist, wird aus $\varkappa$ nach der Formel $\frac{\varkappa}{\eta} = \Lambda_\infty$ (η = Mol HCl pro 1 ccm; Λ_∞ maximale Äquivalentleitfähigkeit der HCl = 380) η berechnet. Aus η unter der Voraussetzung, daß jedes Molekül Ds 2 Atome Cl (gleichzeitig) abgibt, die Menge des zersetzten Giftes pro 1 ccm Lösung x festgestellt. a ist die ursprünglich vorhandene Menge Gift, $a-x$ die jeweils noch vorhandene Menge unzersetzten Giftes.

Es gilt die Formel $\ln \frac{a}{a-x} = kt$

d. h. der Zerfall des Giftes geht nach dem Modus der monomolekularen Reaktion vor sich. k wurde nach der Methode der kleinsten Quadratsummen berechnet zu 0,04298.

Zeit	Ω gef.	$a-x$ Millimol pro 100 ccm	$\log \frac{a}{a-x}$	$\ln \frac{a}{a-x}$	$\ln \frac{a}{a-x}$ berechnet aus kt	Ω berechnet
12′	1100	$8 \cdot 10^{-2}$	0,23045	0,53063	0,51576	1058,5
14′	990	$7{,}38 \cdot 10^{-2}$	0,26548	0,61130	0,60272	1000,0
16′	900	$6{,}75 \cdot 10^{-2}$	0,30424	0,70053	0,68768	914,4
18′	825	$6{,}32 \cdot 10^{-2}$	0,33351	0,76794	0,77364	844,3
20′	785	$5{,}80 \cdot 10^{-2}$	0,37011	0,85220	0,85960	790,3
22′	745	$5{,}30 \cdot 10^{-2}$	0,40926	0,94234	0,94556	743,6
24′	715	$4{,}95 \cdot 10^{-2}$	0,43893	1,01069	1,03152	706,65
28′	675	$4{,}44 \cdot 10^{-2}$	0,58714	1,35190	1,20344	650,00
24^h	515					

Abb. 3.

Das Gesetz stimmt im mittleren Teil der Kurve sehr gut mit der experimentell ermittelten überein. Im Anfang der Kurve finden sich größere Abweichungen, weil hier die Widerstandsmessung nicht so genau sein kann, einerseits der schnellen Änderung, andererseits der geringen Konzentration wegen, wodurch unscharfe Minima entstehen; kleine Ungenauigkeit in der Zeitmessung muß hier schon große Fehler zeitigen. Es wurden deshalb für die Berechnung der Konstante der Formel nur die Werte für 12 bis 28 Minuten (bis etwa 70% Umsatz) benutzt.

Es waren in der Lösung (100 ccm) $13{,}6 \cdot 10^{-2}$ Millimol. Gift. Wären alle Ds-Moleküle gespalten, so wären $2 \cdot 13{,}6 \cdot 10^{-2}$ Millimol. Cl vorhanden, entsprechend einem Widerstande von 454 Ω. Tatsächlich findet sich nach 24 Stunden 475 Ω. Es ist also alles Gift gespalten.

Daß das Ds durch Wasser vollkommen gespalten wird, zeigen auch folgende Versuche:

5. Versuch. 0,0216 g Ds in 1 ccm Alkohol, dann in 70 ccm Leitfähigkeitswasser gelöst. Temp. 19° C. Widerstandskapazität des Gefäßes 0,47. — 70 ccm

enthalten 0,0216 g, d. h. 13,6 · 10^{-2} Millimol. Ds. Wäre alles gespalten, so wären $\frac{2 \cdot 13{,}6 \cdot 10^{-5}}{70}$ MolCl/ccm = η in der Lösung, entsprechend einem Widerstand von 319 Ω. Tatsächlich finden sich nach 24 Stunden 361 Ω, nach 48 Stunden 330 Ω. Es ist also (fast) alles gespalten.

6. Versuch. 0,022 g Ds in 1 ccm Alkohol gelöst, verdünnt mit 200, 100, 50, 40, 30, 20 ccm Wasser. Temp. 21° C; c = 0,45.

Dichlor-äthylsulfid g	Leitfähigkeits-wasser ccm	Ω nach 24 h	Ω nach 48 h	Ω theoretisch zu erwarten	% zerlegt
0,022	200	875	850	885	100
0,022	100	440	427	440	100
0,022	50	233	227	220	100
0,022	40	186	180	184	100
0,022	30	160	140	143	100
0,022	20	114	103	90	100 (fast)
0,022	10	58,5	57,0	46,8	100 (fast)

Tetrachlordiäthylsulfid.

1 Tropfen (0,0238 g) Tchlds wurde in 1 ccm 90 proz. Alkohol gelöst, zu 19 ccm Leitfähigkeitswasser im Elektrodengefäß (Kapacität 0,57) zugefügt. Der Widerstand des Wassers von ca. 50 000 Ω sinkt nach Einbringen des Giftes schnell und ist nach 2 Minuten = 1140 Ω (vgl. Abb. 4). Den Verlauf der Spaltung zeigt nebenstehende Tabelle:

Zeit	Widerstand Ω	Leitfähigkeit $\varkappa \cdot 10^4$	Mol HCl pro/ccm $10^6 \eta$
2h 25′	1140	5,0	1,31
27′	710	8,0	2,1
29′	555	10,3	2,7
32′	465	12,3	3,2
33′	435	13,1	3,4
35′	400	14,3	3,7
37′	375	15,2	4,0
39′	355	16,1	4,2
41′	340	16,8	4,4
43′	328	17,4	4,6
45′	318	17,9	4,7
55′	293	19,4	5,1
3h 5′	280	20,4	5,4
15′	270	21,1	5,6
25′	265	21,5	5,7
nach 20h	190	30,0	7,9
nach weiteren 20h	190	30,0	7,9

Abb. 4.

Die Lösung ist 52,7 · 10^{-4} molar in bezug auf Gift; 1 ccm enthalten 52,7 · 10^{-7} Mol. Gift.

7. Versuch. 0,018 g Tetrachlordiäthylsulfid werden in 1 ccm 90 proz. Alkohol gelöst, auf 200 ccm mit Leitfähigkeitswasser verdünnt. Gefäßkonstante 0,47. Temp.

19 °C. Die Lösung enthält $7{,}89 \cdot 10^{-7}$ Mol. Gift. Wäre alles zersetzt, so enthielte sie $\frac{4 \cdot 7{,}89 \cdot 10^{-7}}{200}$ Mol Cl/ccm $= \eta$, entsprechend einem Widerstande von 783 Ω. Der Widerstand fällt aber (in 96 Stunden) bis 940 Ω. Es sind also 83% zersetzt.

8. Versuch. 0,0187 g Tetrachlordiäthylsulfid werden in 1 ccm 90 proz. Alkohol gelöst, auf 100 ccm mit Leitfähigkeitswasser verdünnt. Temp. 19 °C. Gefäßkonstante 0,47. — Die Lösung enthält $8{,}2 \cdot 10^{-7}$ Mol/ccm Gift, entsprechend $32 \cdot 8 \cdot 10^{-7}$ Cl Mol/ccm (η), entsprechend 380 Ω. Tatsächlich findet sich nach 48 Stunden ein Widerstand von 500 Ω. Es sind also 76% zersetzt.

9. Versuch. 0,0094 g Tetrachlordiäthylsulfid werden in 1 ccm 90 proz. Alkohol, dann in 50 ccm Leitfähigkeitswasser gelöst. Es befänden sich in der Lösung $32 \cdot 8 \cdot 10^{-7}$ Mol/ccm Cl (entsprechend 380 Ω), wenn alles Gift zersetzt wäre. Tatsächlich finden sich nach 48 Stunden 548 Ω, nach 72 Stunden 485 Ω. Es sind also zirka 75% zersetzt.

Thiodiglykolacetat.

Ca. 2 cg werden in 1 ccm Alkohol gelöst, zu 19 ccm Leitfähigkeitswasser zugefügt. Temp. 19 °C. Der Widerstand ändert sich nicht meßbar. Er beträgt zuerst ca. 50 000 Ω, nach ca. 24^h 17.000 Ω.

Thiodiglykol.

Ca. 2 cg werden in 1 ccm Alkohol gelöst, zu 19 ccm Leitfähigkeitswasser zugefügt. Temp. 19 °C. Der Widerstand ändert sich nicht und beträgt noch nach ca. 48^h ca. 50 000 Ω.

Dioxäthylsulfon.

1 Tropfen in 1 ccm 90 proz. Alkohol zu 19 ccm Leitfähigkeitswasser. — Temp. 19 °C. Der Widerstand ändert sich nicht und beträgt noch nach 72^h ca. 50 000 Ω.

Diphenylarsinchlorid.

Diphenylarsinchlorid (DA) wird von Wasser äußerst schnell (momentan) zerlegt.

Versuch: 0,1 g DA werden in 10 ccm abs. Alkohol gelöst, aus dieser Lösung 1,0 ccm 20 ccm Leitfähigkeitswasser zugefügt (sofortige Ausscheidung von Diphenylarsinoxyd).

Widerstand vor dem Zufügen von DA	40 000	Ω
nach 30″	500	„
1′	400	„
2′	400	„
3′	400	„
4′	400	„
5′	400	„
6′	400	„
7′	400	„
8′	400	„
9′	400	„
10′	400	„

Der Widerstand bleibt auch nach Stunden unverändert.

Perchlorierter Ameisensäuremethylester (PA).

PA wird von Wasser äußerst schnell (momentan) zerlegt.

Versuch: 0,3 ccm PA werden in 10 ccm Aceton gelöst, 0,5 ccm der Lösung 20 ccm Leitfähigkeitswasser zugefügt.

Widerstand vor dem Zufügen von PA		40 000 Ω
	nach 1′	25 „
	2′	25 „
	3′	23 „
	4′	23 „
	5′	23 „
	6′	23 „
	7′	23 „
	8′	23 „
	9′	23 „
	10′	23 „

Der Widerstand bleibt unverändert.

Werden 5 Tropfen PA in 10 ccm Aceton gelöst und von dieser Lösung 2 Tropfen 10 ccm dest. Wasser zugefügt, das vorher mit Tropaeolin 00 versetzt war, so entsteht sofort eine intensive Rotfärbung.

Jodessigester.

Jodessigester spaltet unter Einwirkung des Wassers (bei Zimmertemperatur) selbst nach längerer Zeit keine Säure ab.

Versuch: 0,1 ccm Jodessigester werden 2 Stunden lang mit 20 ccm Leitfähigkeitswasser geschüttelt, die wasserklare Flüssigkeit von den öligen Partikelchen abfiltriert. Das Filtrat ist vollkommen neutral (blaues Lackmuspapier bleibt unverändert, Methylorange gelb, Neutralrot violett), hat gar keine Reizwirkung. Gibt intensive Stärkereaktion wie auch Fällung mit Silbernitrat.

Im Leitfähigkeitsapparat ist eine wenn auch nicht starke, doch deutliche Zunahme der Leitfähigkeit zu beobachten.

Versuch: Wurde 0,1 ccm Jodessigester zu 20 ccm Leitfähigkeitswasser zugesetzt, so sank der Widerstand von 40 000 Ω nach 2 Stunden auf 8000, nach weiteren 24 Stunden auf 3600 Ω.

Zur Erklärung dieser Beobachtungen könnte man annehmen, daß die unter der Einwirkung des Wassers möglicherweise zunächst entstehende Jodwasserstoffsäure weiter unter Entstehung von Essigester und Glykolsäureester nach der Gleichung wirkt:

$$2\,CH_2J\,COOC_2H_5 + 2\,H_2O$$
$$= CH_3 \cdot COOC_2H_5 + CH_2OHCOOC_2H_5 + J_2 + H_2O.$$

Folgende Annahme ist jedoch wohl richtiger. Eine geringe Menge (infolge Lichteinwirkung usw.) abgespaltenes Jod wird in Jodessigester gelöst und wird dann ganz allmählich an das Wasser abgegeben. Dies würde die allmähliche Zunahme der Leitfähigkeit wie auch das Vorhandensein von Jod in der Lösung einfach erklären.

Zur Entscheidung dieser Frage wurde in dem Wasser zur Erhöhung der Jodaufnahmefähigkeit Jodkalium gelöst und diese Lösung mit dem Jodessigester einige Male durchgeschüttelt. Es trat sofort Jodreaktion auf. Der Vorgang wurde dann quantitativ verfolgt, und zwar wurden 25 ccm feldmäßiges jodessigsaures Äthyl mit 75 ccm 5 proz. Jodkaliumlösung verschieden lange geschüttelt und nachher das in die Jodkaliumlösung übergegangene Jod mit $^1/_{100}$ n-Thiosulfat titriert.

Dauer des Schüttelns	10′	2 Std.	4 Std.	6 Std.	24 Std.	48 Std.
pro 25 ccm KJ-Lösung verbrauchte ccm $^1/_{100}$ n-Thiosulfat	0,48	0,47	0,47	0,49	0,55	0,66
mg J_2 in 75 ccm 5 proz. KJ-Lösung	1,84	1,80	1,80	1,88	2,08	2,50

Bei Anwendung von 75 ccm 10 proz. KJ-Lösung wurden 2,50 mg J_2 in 10′ erhalten.

Wie aus der Tabelle ersichtlich, wurde nach sehr langem Schütteln in der Jodkaliumlösung etwas mehr Jod gefunden als am Anfang, so daß man auf eine geringe Zersetzung schließen könnte. Es sei aber bemerkt, daß auf die Temperatur, die das Gleichgewicht stark beeinflußt, nicht geachtet worden ist. Gegen eine Zersetzung mit Wasser spricht die Tatsache, daß Jodessigester gegen Alkali außerordentlich beständig ist. Außerdem wurde zufällig vorhandenes reines bromessigsaures Äthyl mit Jodkaliumlösung geschüttelt. Es war keine Abgabe von Brom bemerkbar.

Aus diesen Versuchen ist zu schließen, daß eine kleine Menge elementares Jod in dem technischen Jodessigester vorgebildet ist, das bei Berührung mit Wasser in dieses übergeht. Möglich ist auch eine allmählich fortschreitende Abspaltung von Jod in dem Jodessigester. Soviel geht jedenfalls aus den Untersuchungen mit Bestimmtheit hervor, daß die Berührung mit Wasser eine Zersetzung des Jodessigesters nicht herbeiführt und auch nicht beschleunigt.

Jodaceton.

Jodaceton wird von Wasser (praktisch) nicht zerlegt. Die geringfügige Zunahme der Leitfähigkeit rührt wohl von Verunreinigungen des etwas zersetzten Präparates her.

Versuch: Wurden 0,1 ccm Jodaceton 20 ccm Leitfähigkeitswasser zugefügt, so sinkt der Widerstand von 40 000 Ω nach einer Stunde erst auf 30 000 Ω und beträgt selbst nach 24 Stunden 7000 Ω. Die wasserklare Flüssigkeit hat eine neutrale Reaktion, gibt mit Stärke keine Blaufärbung (enthält keine Jodmolekeln), nach Zusatz von $AgNO_3$ entsteht jedoch eine Fällung; die Flüssigkeit enthält demnach Jodionen.

Benzyljodid.

Benzyljodid wird von Wasser, wenn überhaupt, so doch nur äußerst langsam zerlegt. Möglicherweise beruht die beobachtete langsame Zunahme der Leitfähigkeit auf Verunreinigungen des etwas zersetzten Präparates.

Versuch: 1,0 ccm Benzyljodid wird in 10 ccm abs. Alkohol gelöst, 0,5 ccm dieser Lösung werden 20 ccm Leitfähigkeitswasser zugesetzt.

Widerstand vor dem Zufügen von Benzyljodid	35 000	Ω
nach 1′	25 000	„
10′	20 000	„
25′	20 000	„
40′	16 000	„
90′	12 000	„
140′	10 000	„
24 Std.	3 100	„

Die wasserklare Flüssigkeit ist neutral, gibt keine Stärkereaktion, aber mit $AgNO_3$ eine schwache Trübung, sie enthält also geringe Mengen Jodionen.

Benzylbromid.

Benzylbromid wird von Wasser schneller als Benzyljodid zersetzt.

Versuch: 1,0 ccm Benzylbromid werden in 10 ccm abs. Alkohol gelöst, davon 0,5 ccm 20 ccm Leitfähigkeitswasser zugefügt.

Widerstand vor dem Zufügen von Benzylbromid	35 000	Ω
nach 1′	22 000	„
2′	20 000	„
10′	10 000	„
25′	5 000	„
45′	2 700	„
95′	2 000	„
24 Stdn.	280	„

Die wasserklare Flüssigkeit zeigt eine schwach saure Reaktion (Lakmus rot, Methylorange rot) und gibt mit $AgNO_3$ eine Fällung, enthält demnach Bromionen. Wie Benzylbromid verhält sich Xylylbromid.

Von den folgenden 4 Stoffen wurde jedesmal 0,5 ccm auf 10 ccm absoluten Alkohol gelöst, von dieser Lösung 0,5 ccm zu 20 ccm Leitfähigkeitswasser zugesetzt. Die Resultate waren folgende:

Dibrommethyläther.

Widerstand vor Zufügen der Giftlösung ca. 50 000 Ω; 20″ danach 42 Ω; auf dieser Höhe blieb der Widerstand unverändert stehen. Die Flüssigkeit war stark sauer geworden. Zersetzung also sehr schnell (momentan).

Dichlormethyläther.

Widerstand vorher ca. 40 000 Ω; 30″ nach Zufügen der Dichlormethylätherlösung 60 Ω; bleibt unverändert.

Flüssigkeit stark sauer. — Also gleichfalls momentane Zersetzung.

Dibrommethylsulfid.

Widerstand ca. 30 000 Ω.

Nach	20″	250 Ω	nach	3′	110 Ω
	30″	200 „		4′	90 „
	40″	170 „		5′	87 „
	50″	160 „		11′	65 „
	60″	150 „		25′	47 „
	120″	120 „		45′	43 „

Widerstand bleibt unverändert bei 43 Ω; Flüssigkeit stark sauer — Zersetzung also schnell, aber von meßbarer Geschwindigkeit.

Dichlormethylsulfid.

Widerstand vorher ca. 30 000 Ω.

Nach	20″	1000 Ω	nach	4′	105 Ω
	45″	400 „		5′	95 „
	60″	300 „		6′	90 „
	90″	200 „		7′	85 „
	120″	160 „		9′	80 „
	150″	130 „		11′	76 „
	180″	120 „		15′	74 „
	210″	110 „		17′	72 „

Widerstand bleibt weiterhin unverändert. Flüssigkeit stark sauer. — Zersetzung also schnell, aber von gut meßbarer Geschwindigkeit.

Dibromäthylsulfid.

0,1 g wurden in 10 ccm absolutem Alkohol gelöst, von dieser Lösung 1 ccm zu 20 ccm Leitfähigkeitswasser gefügt. Widerstand vorher ca. 40 000 Ω.

Nach	30″	1000 Ω	nach	4′	300 Ω
	60″	400 „		5′	290 „
	120″	300 „		6′	290 „
	180″	300 „		bleibt unverändert.	

Flüssigkeit stark sauer. — Zersetzungsgeschwindigkeit groß, aber noch meßbar.

Äthylen-bis-(ω-Chloräthyl-)sulfid ($ClC_2H_4 \cdot S \cdot C_2H_4 \cdot S \cdot C_2H_4Cl$).

0,05 g in 10 ccm absolutem Alkohol gelöst, von der Lösung 1 ccm zu 20 ccm Leitfähigkeitswasser gefügt. Widerstand vorher ca. 30 000 Ω.

Nach	½′	17 000 Ω	nach	8′	4 500 Ω
	1′	16 000 „		12′	2 800 „
	2′	15 000 „		18′	2 000 „
	3′	13 000 „		21′	1 800 „
	4′	9 000 „		25′	1 650 „
	5′	8 000 „		40′	1 150 „
	6′	6 000 „		50′	1 000 „
	7′	5 000 „		60′	930 „

Flüssigkeit stark sauer. Die Zersetzung durch Wasser erfolgt also sehr langsam.

Bromäthyläthylsulfid ($BrCH_2 \cdot CH_2 \cdot S \cdot C_2H_5$).

0,5 ccm der Substanz wurden in 10 ccm abs. Alkohol gelöst, von dieser Lösung 0,5 ccm 20 ccm Leitfähigkeitswasser zugefügt.

Widerstand vorher 30 000 Ω.

Nach	20″	400 Ω	nach	$1^1/_2$′	200 Ω
	30″	350 „		2′	190 „
	50″	300 „		4′	170 „
	60″	250 „		5′	160 „

Der Widerstand bleibt unverändert. Bromäthyläthylsulfid wird demnach durch Wasser schnell zersetzt.

Zusammenfassung.

Folgende Kampfstoffe werden durch Wasser zersetzt:

Phosgen äußerst rasch (momentan),
Perchlorierter Ameisensäuremethylester äußerst rasch (momentan).
Diphenylarsinchlorid äußerst rasch (momentan),
Dichlormethyläther äußerst rasch (momentan),
Dibrommethyläther äußerst rasch (momentan),
Dibrommethylsulfid schnell, aber gut meßbar,
Dichlormethylsulfid schnell, aber gut meßbar,
Dibromäthylsulfid schnell, aber gut meßbar,
Dichloräthylsulfid allmählich,
Tetrachlordiäthylsulfid allmählich,
Äthylen-bis-(ω-Chloräthyl-)sulfid langsam,
Benzylbromid sehr langsam,
Xylylbromid sehr langsam,
Benzyljodid sehr langsam.

Folgende Kampfstoffe werden durch Wasser (praktisch) nicht zersetzt:

Chlorpikrin,
Jodessigester,
Jodaceton.

Bei der ersten Gruppe kann eine Säurebildung stets nachgewiesen werden. (Eine Ausnahme bildet vielleicht Benzyljodid, dessen Zersetzung durch Wasser möglicherweise durch die nicht genügende Reinheit des Präparates vorgetäuscht wird.) Die Zunahme der Länge der Kohlenstoffkette, wie auch der Ersatz von Sauerstoff durch Schwefel im Molekül erhöhen die Beständigkeit gegen Wasser.

Über Kampfgasvergiftungen.

III. Experimentelle Pathologie der Phosgenvergiftung.[1])

Nach Versuchen und Berichten von
Aschoff, Flury, Gildemeister, Heitzmann, Heubner, Koch,
Laqueur, Magnus, A. Mayer, Ricker, Rona, Soika u. a.
bearbeitet von

E. Laqueur und R. Magnus.

(Aus dem Physiologischen Laboratorium der Kaiser-Wilhelms-Akademie für das militärärztliche Bildungswesen.)

Mit 33 Textabbildungen und 4 Tafeln.

(Eingegangen am 20. Mai 1920.)

Inhalt.

---

[1]) Herrn Prof. Max Cremer, der uns einen Teil seines Laboratoriums (Physiolog. Institut der Tierärztlichen Hochschule zu Berlin) nebst den Hilfsmitteln in liebenswürdigster Weise für unsere Untersuchungen zur Verfügung stellte, sei auch an dieser Stelle unser herzlicher Dank ausgesprochen.

Einleitung.

Für eine erfolgreiche experimentelle Bearbeitung der Therapie der „Gaserkrankung" ist die vorherige Aufklärung ihrer Pathologie notwendige Voraussetzung. Zu diesem Zwecke wurden zahlreiche Tierversuche über die Wirkungsweise des Phosgens angestellt, weil dieser Stoff ein besonders einfaches und nicht durch Nebenerscheinungen verwickeltes Krankheitsbild hervorruft.

Das Bild der „Gaserkrankung" setzt sich im allgemeinen zusammen:

1. Aus Reizwirkungen an den betroffenen Schleimhäuten (Bindehaut, Nase, Rachen, Kehlkopf, Luftröhren),
2. aus den besonderen Veränderungen des Lungengewebes,
3. bei einzelnen Gasen außerdem noch aus Allgemeinwirkungen, welche nach der Resorption des Stoffes ausgelöst werden.

Für die Phosgenvergiftung ist nun kennzeichnend, daß die Reizwirkungen an den betroffenen Schleimhäuten bei Einwirkung nicht zu hoher Konzentrationen auffallend gering sind, und daß Allgemeinwirkungen nach der Resorption so gut wie völlig fehlen. Das Krankheitsbild wird demnach im wesentlichen beherrscht durch die Veränderungen des Lungengewebes und deren sekundäre Folgen. Infolgedessen stellt die Phosgenvergiftung gewissermaßen ein Schulbeispiel der Gaserkrankung in ihrer reinsten Form dar, es läßt sich an ihr am besten studieren, welche Folgen die Lungenerkrankung als solche auf den Gesamtkörper ausübt, und es werden, wenn man das Zustandekommen der Phosgenerkrankung aufgeklärt hat, sich auch bei den übrigen Gaserkrankungen die Grundwirkungen leichter herausschälen, und die für jedes Gas besonderen Wirkungen leichter verstehen lassen.

Chemisches.

Phosgen[1]), — auch Kohlenoxychlorid, Chlorkohlenoxyd, Carbonylchlorid, Chlorkohlensäure, Chloroformylchlorid, Chlorameisensäurechlorid genannt, — von der Formel $CO\,Cl_2$ entsteht durch Vereinigung von Chlor und Kohlenoxyd im Lichte und ist eine farblose, süßlich erstickend riechende Flüssigkeit vom Siedepunkt 8° und spezifischem Gewicht 1,4. Bei gewöhnlicher Zimmertemperatur ist es ein farbloses Gas, das an feuchter Luft nicht, wie Chlor, raucht. Das Phosgen ist durch seine hohe chemische Reaktionsfähigkeit ausgezeichnet und findet daher in der chemischen Jndustrie ausgedehnte Verwendung. Es reagiert sehr leicht mit Aminoverbindungen, Aldehyden, Säuren, Alkoholen und Phenolen. Von Wasser wird es unter Bildung von Kohlensäure und Salzsäure schnell zerlegt. Leicht löslich ist es in organischen Lösungsmitteln wie Toluol, Aceton, Fetten usw.

[1]) Phosgen enthält keinen Phosphor.

Technik der Vergiftung.

Wenn man Versuchstiere mit Phosgen unter einigermaßen konstanten Bedingungen vergiften und dabei den Gasgehalt der eingeatmeten Luft beherrschen will, so ist es nicht angängig, die Tiere in den bisher in den Laboratorien gebräuchlichen kleinen Räumen, Glasglocken usw. dem strömenden Gasluftgemisch auszusetzen. Hierbei können beträchtliche Fehler entstehen. Dadurch, daß das Tier unkontrollierbare Mengen des Gases in seinem Haarkleid adsorbiert, daß es dem Raum mit seiner Atmung unbekannte Gasmengen entnimmt, sowie infolge verschiedener Gasverluste in der Apparatur läßt sich der Gehalt der Luftmischung an giftigen Gasen nicht genau beurteilen, zumal wenn nur der Giftgehalt der zuströmenden Luft bestimmt oder gar nur berechnet wird.

Zu brauchbaren Ergebnissen gelangt man nur, wenn man die Tiere in sehr großen Kammern vergiftet. Zu unseren Versuchen diente eine vom hygienischen Institut leihweise überlassene Gaskammer von 8 Kubikmeter Inhalt. Dieselbe war auf Dichtigkeit geprüft. Sie konnte durch eine dicht verschließbare Tür betreten werden. Außerdem war eine Schleuse angebracht, durch welche 3 Katzen gleichzeitig ein- oder ausgeschleust werden konnten. Ein Ventilator sorgte für dauernde gute Durchmischung der Luft. In diese Kammer wurde mit Preßluft aus Gaspipetten Phosgengas (in der Mehrzahl unserer Versuche 200 ccm = 800 mg) eingeblasen. Nach guter Durchmischung der Kammerluft konnten dann Proben zur Analyse entnommen werden. Meist wurden zu diesem Zwecke 10 l Luft durch ein Absorptionsgefäß durchgesaugt.

In einem derartigen Gasraum fallen die eben genannten Fehler der Glockenversuche fort, da selbst mehrere Versuchstiere (Katzen) im Verhältnis zum Gesamtluftraum zu klein sind, um den Gas- (Phosgen-)Gehalt durch Adsorption oder durch „Wegatmen“ um wesentliche Mengen zu vermindern. Außerdem kann man bei länger dauernden Versuchen durch wiederholte Analysen den Gasgehalt der Kammer kontrollieren und einen etwaigen Konzentrationsabfall feststellen. Den Versuchstieren ist freier Raum für Bewegung verfügbar, so daß man sie mehr unter natürlichen Verhältnissen beobachten, ihr Herumspringen, Fluchtversuche, Verhalten der Atmung usw. sehen kann.

Giftigkeit des Phosgens.

Nach Einblasen von 800 mg Phosgen in die Gaskammer von 8 cbm (100 mg pro Kubikmeter) ergab die Analyse je nach der Temperatur, Luftfeuchtigkeit usw. einen Gasgehalt von 27—80 mg im Kubikmeter. Ein Aufenthalt von 15—20 Minuten genügt meistens, um bei Katzen eine typisch verlaufende, in vielen Fällen tödliche Erkrankung hervorzurufen. Bei niederer Gaskonzentration muß man die Tiere längere Zeit in der Kammer lassen als bei hoher Konzentration. Das Produkt (c t) aus Konzentration (c) des Phosgens in Milligramm im Kubikmeter und Vergiftungszeit (t) in Minuten gibt ein gutes Maß der Vergiftungsstärke. Überschreitet dieses Produkt den Wert 450, so erfolgt meistens schwere Erkrankung oder Tod.

Das Zustandekommen der tödlichen Lungenerkrankung scheint abhängig zu sein von der absoluten Menge des in den Alveolen zur Wirkung kommenden Phosgens. Diese Menge ist sehr klein. Schätzungsweise ist die Phosgenmenge, welche eine Katze von 1 kg einatmen

muß, um tödlich zu erkranken, etwa $^1/_{16}$ ccm oder $^1/_4$ mg. Da in den oberen Luftwegen ein Teil des eingeatmeten Phosgens festgehalten und zersetzt wird, ist die in den Alveolen zur Wirkung kommende Menge noch wesentlich kleiner.

Der Wert 450 ct gibt die kleinste tödliche Dosis an. Größere Versuchsreihen haben gezeigt, daß, wenn man mehrere Tiere gleichzeitig und gleich lange auch mit höheren Giftdosen behandelt, dann durchaus nicht stets alle Tiere sterben, sondern, daß sich ein Teil nach mehr oder weniger schwerer Erkrankung wieder erholen kann. Man muß also mit einer verschiedenen individuellen Empfindlichkeit rechnen. Zum Teil beruht diese sicherlich darauf, daß die Tiere sich während der Vergiftung nicht gleich verhalten. Während ein Teil der Tiere ruhig dasitzt, springen andere im Käfig herum. Damit wechselt auch die Atemgröße der Tiere und die von ihnen eingeatmete Giftmenge. Aber auch abgesehen davon scheinen nicht alle Tiere gleich empfindlich zu sein. Als Laboratoriumserfahrung hat sich herausgestellt, daß im allgemeinen (aber nicht ausnahmslos) schwarze Katzen weniger empfindlich sind als helle Tiere. Als interessante Parallele hierzu sei erwähnt, daß nach den Beobachtungen von Laqueur und Hempel blonde Menschen infolge der Gaserkrankung leichter sterben als dunkelhaarige; doch müßte diese letztere Beobachtung noch an einem größeren Material nachuntersucht werden, ehe sie auf allgemeine Gültigkeit Anspruch machen kann.

Die individuelle Verschiedenheit der Giftempfindlichkeit bei Katzen ist ein sehr erschwerendes Moment bei der experimentellen Durchprüfung therapeutischer Maßnahmen und zwingt dazu, stets sehr zahlreiche Versuche anzustellen, ehe man zu einem entscheidenden Endurteil kommt. Nach den Erfahrungen von Flury sind die Vergiftungsergebnisse beim Kaninchen noch sehr viel weniger konstant als bei der Katze, vermutlich weil bei ihnen Schutzreflexe der Atmung eine größere Rolle spielen (Ellinger), s. u. S. 35.

Auch sehr niedrige Konzentrationen von Phosgen können noch tödliche Vergiftungen hervorrufen. So sterben Katzen nach einstündigem Aufenthalt in Gemischen mit 10—12 mg im Kubikmeter. Ja selbst nach längerem Aufenthalt in einem Gemisch von 5 mg im Kubikmeter können sie noch lebensgefährlich erkranken.

Die Empfindlichkeit der verschiedenen untersuchten Tiere: Mäuse, Ratten, Meerschweinchen, Kaninchen, Katzen, Hunde, Pferde, Affen, zeigt keine sehr erheblichen Abweichungen, doch hat sich herausgestellt, daß Kaninchen und Pferde im allgemeinen unempfindlicher sind als z. B. Katzen. Auch nach den Erfahrungen der Front sind Pferde weniger empfindlich als Menschen. Manchmal sind bei Gasangriffen die Fahrer gestorben oder schwer erkrankt, während die Pferde nur wenig Krankheitserscheinungen zeigten. Auch die Phosgen-

empfindlichkeit des Menschen ist von derselben Größenordnung wie die der gebräuchlichen Versuchstiere. Die subjektive Unerträglichkeitsgrenze bei kurzem Aufenthalt liegt bei 20 mg im Kubikmeter. Länger dauernder Aufenthalt in Luft mit einem Gehalt von 5—10 mg im Kubikmeter ist mit Lebensgefahr verbunden.

Allgemeiner Verlauf der Vergiftung bei Anwendung niedriger Konzentrationen.

Fast alle der nachstehend zu schildernden Versuche wurden an Katzen angestellt, welche sich am besten zu den Beobachtungen eignen. Bringt man die Tiere in die Gaskammer, in der sich 20—200 mg Phosgen im Kubikmeter befinden, so beobachtet man in der Regel folgende Anfangssymptome:

Die Tiere zeigen zunächst eine inkonstante, geringe Erregung, manche sitzen ganz ruhig da, andere schreien kläglich, wenige machen energische Abwehrbewegungen und Fluchtversuche. Die Erregung ist jedenfalls nur vorübergehend. Nach 5—10 Minuten tritt fast stets völlige Beruhigung ein. Die Tiere sitzen dann fast bewegungslos. Stärkere Hypnose oder Narkose wird niemals beobachtet. Das Sensorium ist frei, die Reflexe erhalten. Schon wenige Sekunden nach der Vergiftung beobachtet man Tränenfluß und starke Speichelabscheidung. Zuerst wird dünnflüssiger Speichel entleert, später hängt das Sekret als zähe Masse vom Maul herab. Schweißabsonderung an den Pfotenballen ist an den feuchten Fußspuren der herumlaufenden Tiere zu erkennen. Die Tiere lecken und wischen sich lebhaft. Die Augen werden zugekniffen, von einigen Tieren dauernd geschlossen gehalten, auch Lidkrampf kommt vor. Die Schleimhäute zeigen während der Versuchsdauer keine auffallende Rötung. Husten wird meist nicht beobachtet. Manchmal treten Würgbewegungen und rhythmische Zwerchfellkontraktionen ein, doch erfolgt nur selten wirkliches Erbrechen. Harnentleerung wird nicht regelmäßig wahrgenommen, Durchfälle treten nicht ein.

Das Auffallendste ist, daß die Atmung bei der Vergiftung von Katzen mit den angegebenen Phosgenkonzentrationen fast gar keine Veränderungen zeigt. Nur die Frequenz der Atmung nimmt in der Mehrzahl der Fälle etwas zu, steigt von durchschnittlich 30 auf 40, seltener auf 50 bis 60 in der Minute. Sie wird abgeflachter und kürzer, aber nicht deutlich dyspnöisch. Jedenfalls ist während der Einatmung des Gases nichts von den sogenannten Schutzreflexen[1]) zu sehen,

[1]) Nach Versuchen von Ellinger und Lipschitz (s. u. S. 235) zeigen Kaninchen nach Einatmung solcher Phosgenkonzentrationen, welche zur Verätzung der Trachea führen, deutliche Schutzreflexe (Hemmung bzw. Verlangsamung der Atmung), die nach Cocainisierung der Nasenschleimhaut

welche bekanntlich nach der Einatmung von hohen Konzentrationen der sogenannten irrespirablen Gase eintreten. Nach Einatmung von Ammoniak, Chlor, schwefliger Säure, nitrosen Gasen, Salzsäure usw. erfolgt bekanntlich reflektorisch von der Schleimhaut der oberen Atemwege, hauptsächlich der Nase, aus Schluß der Stimmritze, Hustenstöße, Atemstillstand in Exspirationsstellung und Bronchialmuskelkrampf. Alle diese Reflexe haben zur Folge, daß das Eindringen der schädlichen Gase in die Tiefe der Lunge verzögert oder zeitweise verhindert wird. Der Name „irrespirable Gase" ist aber insofern irreführend, als die Reflexe nur vorübergehend wirksam sind. Der Stimmritzenkrampf und der Atemstillstand gehen vorüber, das Atembedürfnis macht sich zwingend geltend, und schließlich dringen die Reizgase doch in die Lungen ein und schädigen dieselben. Von all diesen Reflexen ist bei der Einatmung der verwendeten niedrigeren Konzentrationen von Phosgen nichts zu sehen. Das Giftgas wird also von Anfang an in die Tiefe der Lunge eingeatmet und kann hier seine schädlichen Wirkungen entfalten.

Nach der Herausnahme aus der Kammer zeigen die Tiere in der Mehrzahl der Fälle bei einfacher Betrachtung keine krankhaften Veränderungen. In der Minderzahl kann jetzt schon sich eine leichte Dyspnöe geltend machen. Meist aber entwickelt sich dieselbe erst im Laufe von Stunden. Nach 2—6 Stunden sieht man, daß die Flanken stärkere Bewegungen ausführen. Allmählich treten auch Bewegungen des Brustkorbes auf, der bei normalen Katzen ruhig steht. Die oberen Thoraxpartien und das Jugulum zeigen deutliche Exkursionen. Allmählich nimmt diese objektiv wahrnehmbare Dyspnöe zu, die Atmung bekommt etwas Ruckweises durch starke Zwerchfellkontraktionen, Einziehungen am Halsansatz werden sichtbar, mehr oder weniger ausgesprochene Bewegungen der Nasenflügel sind zu sehen. Die Atemnot steigert sich allmählich immer weiter und erreicht auf der Höhe der Erkrankung einen sehr hohen Grad. Inzwischen ist die Atemfrequenz noch weiter gestiegen und kann Werte von 80, 100 und darüber in der Minute erreichen. Nach diesen Zeichen kann man verschiedene Grade der Dyspnöe unterscheiden. Bei der beginnenden Dyspnöe sind alle Vorgänge nur angedeutet, bei mittlerer Dyspnöe sind sie voll entwickelt, als starke Dyspnöe kann man die Zustände bezeichnen, wie sie kurz vor dem Tode eintreten, wo die vorher stark beschleunigte

---

ausbleiben. Auch in geringeren Konzentrationen scheint die Reizung der oberen Luftwege durch Phosgen bei Kaninchen (im Gegensatz zu Katzen) eine Rolle zu spielen. Ellinger und Lipschitz konnten bei Kaninchen mit cocainisierter Nase mit Phosgenkonzentrationen von 200 mg/cbm 30 Min. lang eingeatmet (6000 ct) einen sicher tödlichen Erfolg erzielen, während nichtvorbehandelte Tiere nicht mit Sicherheit starben.

Atmung langsam, krampfartig und schnappend wird, das Tier bei jedem Atemzug das Maul aufreißt, schaumige Flüssigkeit aus dem Maul tritt, deutliche Cyanose und Erweiterung der Pupillen vorhanden sind. Schließlich liegt das Tier in Seitenlage. Der Tod erfolgt bei Katzen ausschließlich durch Atemstillstand bei noch schlagendem Herzen. Der Herzschlag hört gewöhnlich erst mehrere Minuten nach dem Atemstillstand auf. Der Tod erfolgt entweder in völligem Kollaps oder auch unter schwersten Erstickungssymptomen, unter Krämpfen.

Gehen die Tiere nicht ein, so erholen sie sich allmählich unter schrittweisem Rückgang der Erscheinungen im Laufe von einigen Tagen. Sie verweigern gewöhnlich 1—2 Tage die Nahrungsaufnahme, sitzen ruhig im Käfig oder schlafen fast immer. Die Beschleunigung der Atmung geht allmählich zurück. Nach 5—6 Tagen sind, wenn Komplikationen ausbleiben, die Tiere gewöhnlich wieder munter und zutraulich, und machen einen normalen Eindruck. Bei manchen bleiben noch längere Zeit chronische Entzündungen und Eiterungen an Augen und Nase bestehen. An den Nasenlöchern sind oft dunkle Borken zu sehen. Auch bei Katzen werden ähnliche Nachkrankheiten wie beim Menschen beobachtet: Pneumonien verschiedener Ausdehnung, Pleuritiden u. dgl. können zum Spättod der Tiere führen.

In grundsätzlich der gleichen Weise verläuft die Erkrankung auch bei den übrigen Versuchstieren. Die experimentelle Analyse kann sich daher auf die Beobachtung an Katzen beschränken.

Entwicklung der Lungenveränderungen bei der Phosgenvergiftung.

Was im Innern eines derartig vergifteten Tieres vorgeht, erkennt man am besten aus Versuchsreihen, bei denen eine größere Anzahl von Tieren gleichzeitig und gleichlange in der Gaskammer mit einer bestimmten Phosgenkonzentration vergiftet wird, und man in Abständen von Stunden bzw. Tagen je ein Tier tötet und seziert.

Nachstehend sei als Beispiel ein derartiger Versuch geschildert.

Am 12. X. 1917 wurden 11 Katzen mit einer Konzentration von 75 mg im cbm 20 Min. lang vergiftet. Das Produkt ct betrug also 1500, d. h. die Katzen erhielten etwas mehr als die dreifach tödliche Dosis.

Die Katzen wurden dann zu verschiedenen Zeiten getötet, sofort seziert, der Brustsitus photographiert, die Lungen herausgenommen, gewogen, photographiert und Stücke der Organe zur mikroskopischen Untersuchung eingelegt. Von Brustsitus und Lungen wurden außerdem Aquarellskizzen angefertigt.

Die mikroskopische Untersuchung wurde von Dr. Heitzmann und Prof. Ricker unabhängig voneinander ausgeführt. Prof. Ricker hat über die Ergebnisse seiner Untersuchung bereits in anderem Zusammenhange berichtet[1]).

[1]) G. Ricker, Beitr. z. Kenntn. d. toxischen Wirkung des Chlorkohlenoxydgases (Phosgens). Volkmanns klin. Vorträge. N. F. Inn. Med. Nr. 256/60, S. 742. 1919.

Hier seien daher, um Wiederholungen zu vermeiden, vor allem die Befunde von Dr. Heitzmann mitgeteilt und daneben ergänzungsweise auf die Rickerschen Ergebnisse hingewiesen. Die Organe wurden teils in Formalin, teils für die Fibrin- und Bakterienfärbung in Alkohol fixiert; es wurden Gefrier-, Paraffin-, Celloidin- und Gelatineschnitte angefertigt.

Katze I zeigte direkt nach der Vergiftung eine Atemfrequenz von 52 (statt normal etwa 30), eine halbe Stunde später 44 ohne Dyspnöe, und wurde nach einer Stunde durch Chloroform getötet. Nach der Eröffnung des Thorax kollabiert die Lunge völlig. Ihre Farbe ist hellrosa, ohne Flecken, äußerlich völlig normal, überall lufthaltig, (Abb. 1 auf Tafel I). Lungengewicht 9,1 g pro kg (normal 7—8 g pro kg). Trachealschleimhaut ganz leicht gerötet. Bronchien blaß. Auf dem Durchschnitt keine Spur von Ödem.

Mikroskopisch: Im Wesentlichen normaler Befund. Arterien und Capillaren weit und gefüllt. Alveolen teilweise weit, teilweise kollabiert. In den Epithelien der kleinsten Bronchien und der subpleuralen Alveolen Fetttröpfchen.

Katze II zeigte direkt nach der Vergiftung eine Atemfrequenz von 40, bekam nach 2 Stunden ganz leichte Dyspnöe, und wurde nach 3 Stunden bei bei einer Atemfrequenz von 24 durch Chloroform getötet.

Nach der Eröffnung des Thorax kollabiert die Lunge, sie ist gleichmäßig gerötet, nicht deutlich gebläht, aber etwas größer als beim vorigen Tier (Abb. 2 auf S. 39, zu vergleichen mit Abb. 1, die eine normale Lunge darstellt). Lungengewicht 11 g pro kg.

Mikroskopisch (Abb. 6a S. 47): Um die Bronchien befindet sich herdförmig in einer Anzahl von Alveolen Ödem, das meist mit Vakuolen durchsetzt ist; darin Leukocythen und abgestoßene Alveolarepithelien. Im Lumen der Bronchien liegen zahlreiche Leukocyten, meist in Ödemflüssigkeit. Alle Kapillaren sind hyperämisch, besonders tritt eine stärkere Füllung und Schlängelung der Kapillaren der Alveolen um die Bronchien hervor. Die Alveolarsepten sind durch Kapillarhyperämie und durch Exsudat verdickt. Verfettung von Alveolarepithelien unter der Pleura.

Katze III zeigte direkt nach der Vergiftung eine Atemfrequenz von 40, bekam nach 2 Stunden die ersten Zeichen von Dyspnöe, und hatte danach stets leichte Dyspnöe. Sie wurde nach $5^1/_4$ Stunden getötet.

Nach der Eröffnung des Thorax (Abb. 2 auf Tafel I) kollabiert die Lunge nicht. Sie ist deutlich vergrößert, hellrosa mit noch wenigen dunkleren Flecken, etwas Randemphysem, besonders an den Rändern, welche das Herz etwas überlagern. Lungengewicht 23,5 g pro kg.

Die herausgenommene Lunge (Abb. 3 auf S. 39) zeigt auf der Hinterseite der Unterlappen deutliche mattblaurote Flecken auf hellrosa Grund. Trachealschleimhaut leicht gerötet, Bronchien blaß. In den Luftröhren etwas schaumige Flüssigkeit. Auf dem Durchschnitt der Lunge läßt sich deutlich Ödemflüssigkeit abpressen. — Nierenmark ganz leicht gerötet, Grenzzone dunkelblaurot (erster Beginn der Stauung). Sonstige Bauchorgane o. B.

Mikroskopisch (Abb. 6b und c S. 47 u. 48): Die vorne gelegenen Teile der Lunge sind lufthaltig; die übrigen Teile sind mit Ödemflüssigkeit angefüllt, die in der Umgebung der Bronchien mit Leukocyten, stellenweise auch mit roten Blutkörperchen durchsetzt ist; auch zeigt sich hier schon fädiges Fibrin in einzelnen Alveolen; die Arterien und die geschlängelten und erweiterten Kapillaren um die Bronchien sind prall mit Blut gefüllt. Um die großen Arterien und Venen füllen sich die adventitiellen Räume mit Lymphe, so daß auf Querschnittsbildern deutliche Ödemringe die Muskelschicht dieser Gefäße umgeben (vgl. Abb. 6e). In den Lumina der Bronchien, deren Wände mit Leukocyten durchsetzt sind, liegen in Ödemflüssigkeit neben abgestoßenen Epithelien zahlreiche Leukocyten in dicker Schicht,

Abb. 1. Normal.

Abb. 2. Nach 3 Stunden.

Abb. 3. Nach 5 Stunden.

Abb. 4. Nach 9 Stunden.

Abb. 5. Nach 24 Stunden.

Abb. 6. Nach 48 Stunden.

Abb. 1—6. Lungenveränderungen nach Phosgenvergiftung bei Katzen.

dazwischen manchmal rote Blutkörperchen. Die großen Bronchien haben weite abgerundete Lumina, auch in den kleinen Bronchien sind die Falten zum größten Teil verstrichen; die Alveolen sind durch das Ödem mäßig erweitert, die zahlreichen Alveolarwände beginnen sich zu strecken. In Sudanschnitten ist das Epithel der kleinsten Bronchen verfettet; unter der Pleura finden sich in vielen Alveolen frei in der Ödemflüssigkeit liegende, kugelrunde, mit Fetttröpfchen beladene Zellen mit deutlichem Kern oder zusammengehäufte Fettkörnchen; derartig lose beieinander liegende Fetttröpfchen sind auch in einigen Alveolen in der Umgebung der Bronchien sichtbar.

Katze IV zeigte direkt nach der Vergiftung eine Atemfrequenz von 64 und leichte bis mittlere Dyspnöe. Im Laufe der Stunden stieg die Atemfrequenz auf 80, die Dyspnöe nahm etwas zu und erreichte mittleren Grad. Das Tier wurde nach 7 Stunden getötet.

Nach der Eröffnung des Thorax fand sich die Lunge stark vergrößert, dieselbe kollabiert nicht und überlagert das Herz fast vollständig. Die Farbe ist weißrosa mit zahlreichen kleinen dunkelroten lobulären Flecken. Deutliches Randemphysem. Lungengewicht 33 g pro kg.

Trachealschleimhaut blaß. In der Trachea und den Bronchien reichlich schaumige Flüssigkeit. Auf dem Durchschnitt der Lunge reichlich helles schaumiges Ödem abpreßbar.

Niere geschwollen, Nierenmark nur leicht gerötet, Grenzzone dunkelblaurot. Leber hyperämisch.

Mikroskopisch: In allen Lappen viel Ödemflüssigkeit, die in der Umgebung der kleinen Bronchien mit Leukocyten und stellenweise auch mit roten Blutkörperchen durchsetzt ist; in den Alveolen allenthalben, nicht bloß auf die Umgebung der Bronchien beschränkt, Fibrin in Form feiner Netze, in deren Maschen Leukocyten hängen. Im Lumen der stark erweiterten Bronchien liegen Leukocyten in dünner Schicht; in den großen Bronchien hat sich die Epithelschicht im ganzen abgestoßen und schwimmt zierlich gefaltet in der Ödemflüssigkeit (vgl. Abb. 6f S. 51); die Kapillaren um die Bronchien sind stark mit Blut gefüllt; die Lumina aller Bronchen, auch der Bronchioli respiratorii sind stark ausgeweitet; die Alveolen sind durch das Ödem vergrößert, ihre Wände gespannt und abgerundet; um die Arterien und Venen werden die Lymphräume der Adventitia durch Lymphe stärker gedehnt. Nur wenig Fetttröpfchen im Epithel kleiner Bronchien, in vielen Alveolen Haufen von Fetttröpfchen in der Ödemflüssigkeit.

Katze V hatte direkt nach der Vergiftung eine Atemfrequenz von 40, bekam nach 2 Stunden leichte Dyspnöe und hielt sich so mit einer Atemfrequenz von 48—52 bis 7 Stunden nach der Vergiftung. Danach bekam sie schwerste Dyspnöe und starb unter Krämpfen nach 9 Stunden.

Bei der Eröffnung des Thorax fand sich die Lunge hochgradig vergrößert (Abb. 3 auf Tafel I und Abb. 4 auf Seite 39), sie kollabiert nicht, die Ränder berühren sich vorne, das Herz ist fast vollständig überlagert. Grundfarbe hellweißrosa mit eingesprengten dunkelblauroten Flecken (mehr als beim vorigen Tier). Lungenränder abgerundet. Deutliches Randemphysem. Lungengewicht 34,5 g pro kg.

Die Unterlappen sind hinten in großer Ausdehnung diffus blaurot verfärbt. Trachea leicht gerötet. Bronchien blaß. Etwas schaumige Flüssigkeit in der Trachea. Auf dem Durchschnitt der Lunge sehr reichliches Ödem, teils spontan, teils auf Druck abfließend.

Leichte Stauungsniere. Leber und Niere hyperämisch.

Mikroskopisch (Abb. 6d S. 48): An den vorderen Rändern, besonders der Oberlappen bilden die luftführenden Räume Blasen, welche durch kleine, an ihren Wänden vorspringende Leisten ihre Entstehung aus dem Zusammenfluß mehrerer kleiner rupturierter Bläschen anzeigen; im übrigen sind die Alveolen durch Ödem-

flüssigkeit ausgedehnt, die besonders um die kleinen Bronchien Leukocyten, sehr viel fädiges Fibrin und auch rote Blutkörperchen enthält. An Weigert-Fibrinpräparaten sieht man die die kleinen Bronchien umgebenden Alveolen wie bei der fibrinösen Pneumonie von Fibrinpfröpfchen ausgefüllt, welche durch Verbindungsbrücken mit den Pfröpfchen benachbarter Alveolen zusammenhängen. In Querschnittsbildern von Arterien und Venen bildet die Ödemflüssigkeit, in der sich Haufen von roten Blutkörperchen finden, ungemein breite Säume, deren Breite meist den Durchmesser der Gefäße übertrifft. Unter dem exzentrisch wirkenden Druck der sich hier ansammelnden Ödemflüssigkeit, sind die Alveolen der nächsten Umgebung platt gedrückt, so daß sie deutlich konzentrisch zur Oberfläche des Ödemringes geschichtet erscheinen; die Alveolen in den übrigen Teilen sind durch das Ödem hingegen weit entfaltet; ein breiter Ödemsaum, jedoch von etwas geringerer Ausdehnung, umscheidet auch die zu den Arterien gehörigen Bronchien. Das Ödem um die Bronchien hat sämtliche Wandschichten der Bronchien derartig stark aufgelockert, daß die Knorpelringe und die Schleimhautoberfläche sich weit voneinander entfernt haben; auch sind die Drüsenausführungsgänge lang ausgezogen und verschmälert, die Drüsen selbst sind durch den Druck des Ödems komprimiert. Alle, auch die kleinsten Bronchien sind stark erweitert, ihre Falten verstrichen. In den Lumina der großen Bronchien liegen zusammengefaltete Segmente der obersten Epithelschicht nebst vielen Leukocyten in der Ödemflüssigkeit.

Katze VI hatte direkt nach der Vergiftung ganz leichte Dyspnöe, diese steigerte sich nach $2^1/_2$ Stunden bis zu mittlerem Grade bei einer Frequenz von 92. Das Tier starb nach $9^1/_4$ Stunden unter schwerster Dyspnöe, die sich in der letzten Stunde entwickelt hatte. Das Sektionsbild und die mikroskopische Untersuchung stimmte im wesentlichen mit dem bei der vorigen Katze gefundenen überein. Das Lungengewicht betrug 40 g pro kg. Der rechte Oberlappen war völlig luftleer, ganz mit Ödemflüssigkeit gefüllt, blaurot glasig durchschimmernd. Starke Stauungsniere, Mark blaurot, Grenzzone dunkelblau. Herzhöhlen weit, mit schwärzlichen Gerinnseln angefüllt. Hirn blutreich. Starke Stauung der Leber.

Katze VII hatte am Tage der Vergiftung keine Dyspnöe gezeigt, die Atemfrequenz bewegte sich zwischen 36 und 48. Sie wurde nach 24 Stunden tot aufgefunden.

Nach der Eröffnung des Thorax kollabiert die Lunge nicht. Abb. 4 auf Tafel I und Abb. 5 auf Seite 39). Die Lungenränder berühren sich in der Mitte, das Herz ist fast vollständig überlagert. Die Lunge zeigt ein typisch geflecktes Aussehen. In den geblähten Partien mit starkem Emphysem ist sie weißlich, dazwischen sind zahlreiche dunkelblaurote Flecken über alle Lappen verteilt. Hochgradiges Randemphysem überall, besonders an der Spitze des rechten Oberlappens. Lungengewicht 30 g pro kg. Unterlappen an der Hinterseite fast ganz dunkelblaurot verfärbt. Trachea ganz leicht gerötet, Bronchien blaß. Auf dem Durchschnitt der Lunge reichlich Ödemflüssigkeit.

Herzhöhlen beiderseits erweitert, vollständig mit Cruorgerinnsel ohne Speckhaut gefüllt. Nierenmark größtenteils blaurot, in der Mitte weißlich. Starke Füllung der Venen in der Bauchhöhle, mesenteriale Lymphdrüsen geschwollen und injiziert. Leber blutreich. Hirn hyperämisch.

Mikroskopisch: Das Fibrin bildet in den Alveolen um die kleinen Bronchien dichte Netze, während in den übrigen Alveolen mehr oder minder zelliges Ödem vorherrscht; in geringer Ausdehnung um die kleinen Bronchien sind die Alveolarwände knorrig verdickt; ihr Epithel ist kubisch geworden. In einer größeren Arterie liegt ein Blutgerinnsel, welches die Schichtung eines Thrombus zeigt. In Sudanpräparaten sieht man in den meisten Alveolen, auch wieder be-

sonders um die kleinen Bronchien herum Fetttröpfchen in großen Haufen liegen; in den großen und mittleren Bronchien liegt dem Epithel eine ziemlich dicke, meist abgelöste, mit Fibrin und Leukocyten durchsetzte Masse auf, in der bei Sudanfärbung feinste Fetttröpfchen wahrnehmbar sind. Alle Bronchien bis zu den kleinsten herunter, sowie die Alveolargänge und Alveolen sind stark erweitert. In den adventitiellen Räumen um Arterien und Venen ist das Ödem, das auch die Bronchialäste umgibt, sehr stark; durch das Ödem ist auch die Wand der Bronchien aufgelockert, so daß die Drüsen, deren Ausführungsgänge in die Länge gezogen sind, deutlich zu kleinen Träubchen komprimiert sind.

Katze VIII zeigte am ersten Vergiftungstage nur ganz leichte Dyspnöe und Atemfrequenzen von 40—48. Am zweiten Tage steigerte sich die Dyspnöe, erreichte mittags mittleren Grad, abends wurde sie ziemlich stark, so daß das Tier auf der Seite lag (Atemfrequenz 63). Am Morgen des dritten Tages war mittlere Dyspnöe mit Cyanose und rasselnder Atmung (68 pro Min.) vorhanden. Das Tier wurde 48 Stunden nach der Vergiftung durch Chloroform getötet.

Nach der Eröffnung des Thorax kollabiert die Lunge (Abb. 6 auf S. 39) nicht. Sie ist stark vergrößert. In den hellen Partien überall, nicht nur an den Rändern, starkes Emphysem, das an den oberen Lungenpolen besonders stark ausgeprägt ist. Lungenränder berühren sich. Herz stark überlagert. Die dunkelblauroten Flecken sind ausgedehnter als beim vorigen Tiere, und besonders am Unterlappen zu großen Inseln zusammengeflossen. Lungengewicht 37 g pro kg.

Trachealschleimhaut ganz leicht gerötet Bronchien blaß. Reichlich schaumige Flüssigkeit in den Luftröhren. Auf dem Durchschnitt reichlich Ödemflüssigkeit, die sich bei Druck auch aus den Bronchien entleert.

Herzhöhlen weit, mit flüssigem und geronnenem schwarzrotem Blute gefüllt. Leber blutreich. Niere stark geschwollen, Mark rosa, Rinde verbreitert.

Mikroskopisch: Das Emphysem bildet große, aus zahlreichen Alveolen zusammengeflossene Blasen; die Ödemflüssigkiet ist sehr zellig, besonders wieder um die kleinen Bronchen, hier ist auch das Fibrin am stärksten vorhanden; die Bronchen, auf deren Epithel eine sehr leukocytenreiche Fibrinschicht liegt, sind sehr weit; desgl. die Alveolargänge und die Alveolen. Das Ödem um die großen Gefäße nimmt ab, auch das damit zusammenhängende Ödem um die Bronchien. In sehr vielen Alveolen sieht man zusammengehäufte Fetttröpfchen; in den Bronchien ist die der Schleimhaut aufliegende Pseudomembran mit feinsten Fetttröpfchen durchsetzt; nahe der Pleura liegen im Lumen der meisten Alveolen Fettkörnchen mit deutlichem Kern; an den Vorsprüngen der Alveolargänge liegt scholliges Fett an den Stellen, wo bei den vorhergehenden Tieren verfettete Epithelien saßen.

Katze IX zeigte an den drei ersten Tagen nach der Vergiftung leichte Dyspnöe und Atemfrequenzen bis höchstens 56. Nur am Abend des ersten Tages hatte sie leichte bis mittlere Dyspnöe. Am Morgen des vierten Tages war die Dyspnöe geschwunden, die Atemfrequenz 36. Sie wurde 72 Stunden nach der Vergiftung getötet.

Die Lunge ist noch deutlich vergrößert, aber doch weniger als beim vorigen Tiere. Auch das Herz ist nicht mehr so stark überlagert. Nur die Ränder der Oberlappen berühren sich vorne. Die Farbe der Lunge ist rosa, weniger weißlich als bei den früheren Tieren. An der vorderen Oberfläche nur ganz matte, nicht sehr ausgedehnte und nicht mehr blaurote Flecken. Randemphysem noch deutlich weißlich gefärbt. Lungengewicht 25 g pro kg. Nach dem Herausnehmen erweisen sich die Unterlappen noch ziemlich mit Flüssigkeit gefüllt und an ihrer Hinterseite blaurot verfärbt. Trachealschleimhaut leicht gerötet, Bronchien blaß, mit schaumiger Flüssigkeit gefüllt. Nach dem Durchschneiden der Lunge entleert sich auf Druck aus den Bronchen schaumige Flüssigkeit.

Herz schlaff und groß. Niere vergrößert, Rinde hellgelb, Grenzzone rosa, Mark weiß.

Mikroskopisch: Die Unterlappen sind gänzlich ödematös; in den vorderen Teilen ist das Ödem ohne Zellen und ohne Fibrin; um die kleinen Bronchen ist das alveolare Gerüst knorrig verdickt, der Inhalt dieser Alveolen besteht aus verklumptem Fibrin, dessen fädiges Gerüst fast ganz geschwunden ist. Es enthält Leukocyten und Epithelien; in Sudanpräparaten sind diese Zellen meist verfettet. Sonst finden sich in den Alveolen vielfach nur Fetttröpfchen ohne Zellen; die Bronchioli respiratorii sind noch sehr weit, dagegen sind alle übrigen Bronchien weniger stark ausgedehnt; die Alveolen sind ebenfalls weniger stark ausgedehnt; das Ödem um die Arterien und Venen ist sehr gering.

Prof. Ricker (a. a. O. S. 752) hat bei diesem Tiere noch eine Verdickung der Alveolarsepten durch Proliferation des Bindegewebes, und eine beträchtliche Proliferation und Desquamation des Alveolarepithels (Reparationsvorgänge) gefunden.

Katze X, getötet nach 4 × 24 Stunden.

Lunge noch vergrößert, aber kleiner als beim vorigen Tier, überlagert nur wenig das Herz. Farbe hellrot. Ödem geringer. Unterlappen noch ödematös, hinten dunkelrot. Lungengewicht 21,7 g pro kg.

Mikroskopisch: Das Ödem ist fast überall ohne Zellen, Fibrin ist nur noch in den Alveolen in der nächsten Umgebung der kleinen und kleinsten Bronchien vorhanden, und zwar hat das Fibrin seine zackigen Vorsprünge verloren und bildet nur noch rundliche, von Epithelien bedeckte Klumpen; die Wände dieser Alveolen haben die schon erwähnte knorrige Gestalt und kubisches Epithel. Die großen Bronchien falten sich und werden enger; ziemlich weit sind nur noch die Bronchioli respiratorii, die Alveolen haben statt der Abrundung mehr zackige Umgrenzungen. Das Ödem in der Adventitia der Arterien und Venen ist geschwunden.

Katze XI, getötet nach 6 × 24 Stunden.

Nach Eröffnung des Thorax kollabiert die Lunge. Das Herz ist nicht mehr überlagert. Die Lungenfarbe ist normal, das Gewebe überall lufthaltig. Lungengewicht 10 g pro kg.

Mikroskopisch: Kein Ödem. Die Bronchien sind gefaltet; nur die Bronchiolen noch weit; die Alveolen zackig, zum Teil kollabiert; in einigen Alveolen um die kleinen Bronchien liegen zusammengeballte Zellen, die mit zahlreichen Fetttröpfchen beladen sind (entsprechend den Alveolen, in denen beim vorigen Tier von Epithelien bedeckte Fibrinklumpen sichtbar waren.) Im übrigen normaler Befund.

Zur besseren Übersicht sind die hauptsächlichen Befunde dieses Reihenversuches[1]) in der folgenden Tabelle kurz zusammengestellt.

Der zusammenfassenden Darstellung von Heitzmann über die Befunde bei diesem Reihenversuch sei noch folgendes entnommen:

„Die im vorliegenden Versuch zur Einatmung verwendete Phosgenmenge hatte beim ersten Tiere (getötet nach 1 Stunde) noch keinerlei Gewichts- und Größenzunahme der Lunge hervorgerufen, wenn man von dem geringen Gewichtsunterschied von 1,1 g pro Kilogramm absieht. 3 Stunden nach der Vergiftung zeigt die deutlich vergrößerte

[1]) Ein ähnlicher Reihenversuch an 6 Katzen wurde im Juni 1916 ausgeführt. Die mikroskopische Untersuchung nahm Prof. C. Benda vor. Das Ergebnis war in allen wesentlichen Punkten dasselbe.

Reihenversuch mit Phosgen

Lfd. Nr.	getötet nach der Vergiftung nach	Gewicht der Lungen pro kg	Sektionsbefund			
1	1 Std.	9,1 g	Lunge kollabiert	—	hellrosa	—
2	3 Std.	11,0 g	Lunge kollabiert	erscheint vergrößert	gleichmäßig gerötet	—
3	5 Std.	23,5 g	Lunge kollabiert nicht	deutlich vergrößert	hellrosa mit wenigen dunkelroten Flecken	etwas Randemphysem
				Ödem		
4	7 Std.	33,0 g	Lunge kollabiert nicht	überlagert zum größten Teil das Herz	weißrosa mit zahlreichen dunkelroten Fleckchen	stark gebläht, Randemphysem
				schaumiges Ödem abpreßbar		
5	9 Std.	37,5 g	Lunge kollabiert nicht	Herz fast völlig überlagert	weißrosa mit noch zahlreicheren dunkelroten Flecken, Unterlappen hinten diffus blaurot	hochgradig gebläht, Randemphysem
				reichlich Ödem spontan abfließend		
6	9¼ St.	40,0 g	Lunge kollabiert nicht	Herz fast völlig überlagert	ganzer rechter Oberlappen blaurot, ödematös	hochgradiges Randemphysem
				reichliches Ödem		
7	1 Tg.	30,0 g	Lunge kollabiert nicht	Herz fast ganz überlagert	weißrosa mit zahlreichen blauroten Flecken über allen Lappen, die Unterlappen hinten fast gänzlich blaurot	hochgradiges Randemphysem am stärksten an der rechten Spitze
				reichlich Ödem		
8	2 Tg.	37,0 g	Lunge kollabiert nicht	Herz fast ganz überlagert	weißlichrosa, zahlreiche blaurote Flecken, noch ausgedehnter als beim vorigen Tier. An den Unterlappen große blaurote Flächen	hochgradiges Emphysem am stärksten an beiden Spitzen
				reichlich Ödem		
9	3 Tg.	25,0 g	Lunge kollabiert nicht	deutlich Herz weniger überlagert	vorn und seitlich rosa, weniger weißlich mit kleineren dunkelroten Flekken, beide Unterlappen hinten blaurot	Randemphysem
				Ödem		
10	4 Tg.	21,7 g	Lunge kollabiert nicht	Herz wenig überlagert	Lunge hellrot, kleiner, Unterlappen hinten dunkelrot	—
				Ödem geringer		
11	6 Tg.	10,0 g	Lunge kollabiert	Herz nicht mehr überlag.	rosa, Gewebe überall lufthaltig	—
				kein Ödem		

an 11 Katzen.

Mikroskopischer Befund				
Ödem		Zellen besonders um die klein. Bronchien	Fibrin	
in Alveolen	um Arterien und Venen			
—	—	—	—	—
vereinzelte Herde	—	—	—	akute Bronchitis Capillarhyperämie um die Bronchen
deutlich	beginnend	Leukocyten (+ Erythrocyten)	in Spuren	akute Bronchitis, Hyperämie um die Bronchen, Alveolen mäßig weit
reichlich	stärker	viele Leukocyten (+Erythrocyten	viel	große und kleine Bronchen weit, Alveolen weit
sehr reichlich	sehr stark	viele Leukocyten	viel	alle, auch die kleinsten Bronchen stark erweitert, Alveolen weit
sehr reichlich	sehr stark	viele Leukocyten	sehr viel	alle, auch die kleinsten Bronchen stark erweitert Alveolen weit
sehr reichlich	sehr stark	viele Leukocyten	sehr dichte Netze mit vielen Fetttröpfchen	alle Bronchen bis zu den kleinsten sehr weit, Alveolen sehr weit
reichlich	wird geringer	sehr viel Leukocyten	dichte Netze	alle Bronchen, Alveolargänge, Alveolen sehr weit
nimmt ab	gering	wenig	verklumpt (mit verfetteten Zellen)	nur die Bronchioli weit, Alveolen werden kleiner
gering	kein	fast ohne Zellen	sehr wenig und zusammengeballt	nur die Bronchioli weit, Alveolen werden kleiner und zackig
kein	kein	keine	kein, dafür m. Fetttröpfch. belad. Zellen	Alveolen zackig, klein, Bronchen gefaltet, nur Bronchioli noch weit

und gleichmäßig gerötete Lunge des zweiten Tieres eine Gewichtszunahme von 4 g pro Kilogramm. Wenn auch in der Lunge dieses Tieres makroskopich noch kein Ödem nachweisbar war, so ließ sich doch mikroskopich bereits in einigen Alveolen in der Umgebung kleiner Bronchien zellfreie Ödemflüssigkeit feststellen; die Capillaren besonders in der Umgebung kleiner Bronchien waren hyperämisch. Nach 5 Stunden zeigten die erheblich vergrößerten Lungen des dritten Tieres bereits makroskopisch Ödem, durch welches das Gewicht auf 23,5 pro Kilogramm, also auf etwa 3fache des Normalen erhöht war. Von nun an nimmt das Exsudat rasch zu und das Gewicht steigt

nach	7	Stunden	auf	33,0 g pro kg
„	9	„	„	34,5 g „ kg
„	10	„	„	40,0 g „ kg
„	12—20	„	beträgt es	30 g pro kg
„	48	„	„ „	37 g „ kg

Die höchsten Gewichtszahlen der Lungen werden in den ersten 48 Stunden erreicht, dann nimmt das Lungengewicht wieder ab.

Parallel mit der Gewichts- geht die Größenzunahme der Lunge, die man auf den Textfiguren 1—6 und auf den Situsbildern der Tafel I gut verfolgen kann. Von der 7. Stunde ab bis zum Ende des zweiten Tages wird das Herz zum größten Teile bzw. gänzlich von der Lunge überlagert.

Mit der Ausbildung des Lungenödems verkleinert sich die Atemfläche der Lunge; an Stelle der durch das Exsudat in Fortfall gekommenen Alveolen wird ein anderer Teil der Alveolen stärker durch Luft gefüllt: vikariierendes Emphysem, das makroskopisch hauptsächlich als Randemphysem sichtbar wird. Bereits nach 5 Stunden ist am Vorderrand der Oberlappen deutliches Emphysem sichtbar (Tafel I, Abb. 2); je mehr nun Alveolen der Unterlappen von dem teils flüssig-zelligen, teils fibrinös-zelligen Exsudat erfüllt sind, desto stärker nimmt das Emphysem in den Oberlappen zu (Tafel I, Abb. 3) und zeigt die höchsten Grade nach 48 Stunden, wo in beiden Spitzen die außerordentliche Erweiterung der Lufträume bereits mit unbewaffnetem Auge deutlich erkennbar ist.

Mit der Ausbildung des Exsudates ändert sich auch das makroskopische Aussehen der Lunge, deren normale hellrosa Farbe von der fünften Stunde ab eine ständig zunehmende Veränderung in der Weise erfährt, daß zuerst einige kleinere dunkelrote, dann blaurote Flecken auftreten, die an Zahl und Größe zunehmen (Tafel I), so daß auf der Höhe der Erkrankung die ganzen Unterlappen und stellenweise auch die Oberlappen besonders hinten eine blaurote Verfärbung aufweisen. Diese Flecken entsprechen den mit Ödem gefüllten Bezirken, die blaurote Farbe beruht darauf, daß an diesen Stellen das Blut in den Lungen-

kapillaren nicht mehr ausreichend arterialisiert werden kann. Wie unten (S. 93) gezeigt werden wird, lassen sich diese Flecken durch Aufblasen der Lunge von der Trachea aus zum Verschwinden bringen.

Die **mikroskopische Untersuchung** lehrt, daß die innerhalb der ersten drei Stunden nach der Vergiftung in vereinzelten Alveolarbezirken auftretende Flüssigkeit zunächst völlig zellfrei ist (Abb. 6a). Nach 5 Stunden jedoch treten zugleich mit der Flüssigkeit Leukocyten, vereinzelt auch rote Blutkörperchen, aus den durchlässig gewordenen Capillaren in die Alveolen aus (Abb. 6b u. 6c), und zwar sieht man die Leukocyten im Exsudat meist in der Umgebung kleiner und kleinster Bronchen; daneben finden sich in der Flüssigkeit abgestoßene Alveolarepithelien. Ebenfalls in der Umgebung kleiner Bronchen tritt bereits nach fünf Stunden feinfädiges Fibrin im Exsudat auf (Abb. 6c). Wir haben es hier mit dem Beginn kleiner pneumonischer Herdchen zu tun. Die zelligen Elemente nehmen im Laufe der nächsten Stunden zu; doch finden sich zwischen den vereinzelten pneumonischen Herdchen ganze Alveolarkomplexe, deren Exsudat nur wenige oder gar keine Zellen enthält,

Ödem

Abb. 6a. Nach 3 Stunden.

Abb. 6b. Nach 5 Stunden.

Nach 7 Stunden treten die einzelnen pneumonischen Herdchen deutlicher hervor, indem das Fibrin in Form feiner, mit Leukocyten durchsetzter Netze Gruppen von Alveolen erfüllt. Im Laufe der beiden nächsten Stunden haben diese Herdchen an Zahl zugenommen; an Fibrinpräparaten sieht man die Alveolen solcher Herdchen mit Fibrinpfröpfen ausgefüllt, welche durch feine Fäden mit den Pfröpfen benachbarter Alveolen zusammenhängen (Abb. 6d).

Fein-fädiges Fibrin

Abb. 6c. Nach 5 Stunden.

Mit der neunten und zehnten Stunde erreicht das Exsudat, das sich durch die große Menge der angesammelten Flüssigkeit auszeichnet, seinen Höhepunkt, auf welchem es bis zum zweiten Tage verbleibt.

Fibrin-pfropf

Abb. 6d. Nach 9 Stunden.

Mit dem hier geschilderten Beginn und Anstieg des Exsudates bis zu seiner Höhe stimmen auch die Aschoff-Kochschen Befunde überein, welche sich auf die Phosgenvergiftung des Menschen im Felde beziehen; auch hier wie in unserem Versuche erscheint das Lungenödem zuerst als völlig zellfreie Flüssigkeit zunächst herdförmig in der Nähe kleiner Bronchien; mit der raschen Zunahme des Ödems treten bald die Leukocyten in den Alveolen auf, und auf der Höhe des Ödemstadiums, im Laufe des ersten Tages, sind die außerordentlich volumi-

nösen Lungen fast gänzlich mit der Flüssigkeit gefüllt; von der Schnittfläche fließt von selbst oder auf Druck eine reichliche Menge schaumiger Flüssigkeit ab.

Zu den 7 Stunden nach der Vergiftung deutlich hervortretenden pneumonischen Herdchen unseres Versuches ist zu bemerken, daß sich durch Bakterienfärbung nach Gram in den Lungen nirgends Bakterien nachweisen lassen. Auch Ricker hat bei seinem menschlichen Sektionsmaterial, das 1—3 Tage nach der Phosgenvergiftung gewonnen war, in pneumonischen Lungenteilen keine Bakterien nachweisen können. Allerdings darf man diesem negativen Ergebnis keine allzugroße Bedeutung beimessen, da der mikroskopische Nachweis von Bakterien in Schnittpräparaten meist nicht gelingt. Anders liegt freilich die Sache, wenn man sich nicht auf histologische Untersuchungen beschränkt, sondern Kulturversuche anstellt. In dem vorliegenden Reihenversuch sind leider bakteriologische Untersuchungen versäumt worden; auch findet sich in der Arbeit Rickers keine diesbezügliche Angabe. Andererseits wird man aber der Tatsache eine gewisse Bedeutung zuerkennen dürfen, daß die pneumonischen Herde in den Tierlungen bereits zu einer Zeit angetroffen werden, wo das Lungengewebe auf das Eindringen von Bakterien noch nicht mit fibrinöser Exsudation reagieren konnte. Es erscheint daher die Annahme gerechtfertigt, daß die fibrinösen Entzündungsherde nicht auf einer Infektion, sondern auf der Wirkung des eingeatmeten Phosgens beruhen; wir dürfen also die im Laufe des ersten Tages entstandenen Herde als rein toxische pneumonische Herde ansehen.

Diese toxisch-pneumonischen Herde leiten über zu den im Laufe des zweiten oder dritten Tages auftretenden Bronchopneumonien, die sich bei dem nach zwei Tagen getöteten Tiere besonders in den Unterlappen vorfanden; das sehr zellige und fibrinöse Exsudat umgab die Bronchen, auf deren Epithel eine leukocytenreiche Fibrinschicht lag.

Im weiteren Verlauf können sich die kleinen bronchopneumonischen Herde vergrößern, so daß ihre Grenzen sich berühren und sie schließlich konfluieren. Durch das Zusammenfließen zahlreicher solcher lobulärer Bezirke können ganze Lappen pneumonisch werden, auf deren Schnittfläche man jedoch immer ihre Entstehung aus dem Zusammenfließen zahlreicher kleiner Herdchen erkennen kann. Zu solchen ausgedehnten Hepatisationen ist es in dem Reihenversuch nicht gekommen; dagegen zeigt die pathologische Sammlung der Kaiser Wilhelms-Akademie mehrere menschliche Lungen, in denen 3 Tage nach der Phosgenvergiftung ganze Lappen durch konfluierende Bronchopneumonien hepatisiert waren. Auch Ricker führt eine ganze Anzahl von Sektionsfällen an, bei denen nach einer Krankheitsdauer von 29 Stunden bis $3^1/_4$ Tagen Hepatisierung eines oder mehrerer Lappen gefunden wurde. In diesem Stadium der Bronchopneumonie geht noch ein Teil der Erkrankten zugrunde.

Über die Resorption des Exsudates lehrt der Reihenversuch folgendes: Aus dem Vergleich der Lungengewichtszahlen, sowie der

makro- und mikroskopischen Befunde an den Lungen der einzelnen Tiere läßt sich feststellen, daß bereits nach dem zweiten Tage eine allmähliche Abnahme des Exsudates beginnt, die nach dem sechsten Tage zum völligen Schwunde desselben führt. Bei den Tieren findet eine Expektoration nicht in irgendwie nennenswertem Maße statt. Die Flüssigkeit der Alveolen wird also in der Lunge selber resorbiert. Die mikroskopischen Präparate zeigen, daß sich hieran die Lymphbahnen

Ödem.

B Bronchus.

A Arterie mit advent. Lymphraum.

Abb. 6e. Nach 5 Stunden.

wesentlich beteiligen. Am deutlichsten sieht man das an den Lymphbahnen in der Adventitia der Lungenarterien und -venen; die Adventitia ist ja ein lockeres bindegebiges Maschenwerk, in dessen Lücken ein Netz von Lymphgefäßen liegt. Alle diese adventitiellen Maschenräume, in denen man erweiterte zartwandige Lymphgefäße erkennen kann, beginnen sich nach 5 Stunden zu füllen (Abb. 6e). Je mehr die Flüssigkeit in den Alveolen zunimmt, desto stärker füllen sich die adventitiellen (perivasculären) Lymphräume der Lungengefäße und bilden schon breitere Säume, in denen das Maschenwerk mehr und mehr schwindet (Abb. 6f nach 7 Stunden). Auf der Höhe des Exsudates sehen wir die Gefäßquerschnitte von ungemein breiten Lymphsäumen

umgeben. Unter dem Druck der rasch zunehmenden Flüssigkeitsmenge sind die trennenden Maschen des lockeren Gewebes und die zarten Wände der Lymphgefäße meist geschwunden, so daß die Arterien und Venen von einem ununterbrochenen Lymphraum umscheidet erscheinen; diese Lymphräume greifen nun über auf die in der lockeren Faserhaut der Bronchien verlaufenden Lymphspalten und Lymphgefäßnetze (Abb. 6g u. h). Während anfangs, schon nach 5 Stunden, nur die tiefen Lymphbahnen um die mittleren und größeren Lungengefäße

Abb. 6f. Nach 7 Stunden.

durch ihre Füllung hervortreten, sieht man später, besonders auf der Höhe der Exsudatbildung, auch die oberflächlichen, unter der Pleura gelegenen Lymphräume, die mit den tiefen Lymphgefäßen in Verbindung stehen, stark mit Flüssigkeit gefüllt. Von da aus strömt diese in langsamem Strome durch den Ductus thoracicus in die Blutbahn zurück.

Aus der zunehmenden Ausdehnung der adventitiellen Lymphräume ist zu schließen, daß die Exsudation bis etwa zur neunten Stunde die Resorption überwiegt. Auf der Höhe des Exsudates halten sich Exsudation und Resorption annähernd das Gleichgewicht. Vom dritten Tage ab überwiegt die Resorption, und wir sehen die Lymphräume, wie in

Abb. 6i, merklich zusammensinken. Vom vierten Tage ab, wo das Exsudat in den Alveolen geringer geworden ist, sind die verbreiterten lympheführenden Säume geschwunden, so daß die adventitiellen Gewebsmaschen kollabiert erscheinen. Offenbar sind nun die wieder normal gewordenen Lymphgefäße imstande, den Rest des flüssigen Exsudates fortzuschaffen.

B

Abb. 6g. Nach 9 Stunden.

Inwieweit sich bei der Resorption des Exsudates außer den Lymphgefäßen auch die Lungenkapillaren selber beteiligen, läßt sich aus den mikroskopischen Präparaten nicht ersehen.

Der zweite Bestandteil des Exsudates, die Zellen — Leukocyten, auch Alveolarepithelien — verfetten frühzeitig, indem in jeder Zelle massenhaft Fetttröpfchen auftreten. Die dadurch vergrößerten Zellen zerfallen sehr bald, und die freigewordenen Fetttröpfchen werden mit der Ödemflüssigkeit resorbiert.

Der dritte Bestandteil, das Fibrin, das nach 5 Stunden in Spuren auftritt und auf der Höhe der Erkrankung herdförmig ganze Alveolenkomplexe mit Pfröpfen aus einem Maschenwerk feiner Fäden ausfüllt, zeigt nach 3 Tagen Rückbildungserscheinungen, an welchen die in den

Maschen hängenden Leukocyten beteiligt sind; sie produzieren vermutlich Fermente, unter deren auflösendem Einfluß das Fibrin verklumpt (Abb. 6k), die großen Klumpen schmelzen zu kleineren Massen ein, und schließlich ist das Fibrin völlig geschwunden. Nur die verfetteten und ihrem Zerfall entgegengehenden Leukocyten, welche die

Abb. 6b. Nach 10 Stunden.

Lösung des Fibrins herbeigeführt hatten, liegen noch in einzelnen Alveolen, die vorher das Fibrin enthielten.

Damit sind nach dem sechsten Tage alle Bestandteile des Exsudates durch Resorption geschwunden, die Lungen haben wieder normale Beschaffenheit."

Aus der Zusammenstellung der Befunde dieser Versuchsreihe ergibt sich, daß nach Phosgeneinatmung in den verwendeten niederen Kon-

zentrationen schon frühzeitig (beim zweiten Tiere nach 2 Stunden) Ödembildung und akute Bronchitis beginnen, während unmittelbar nach der Einatmung fast keine Veränderungen zu sehen sind. Das Ödem ist anfangs fast zellfrei; allmählich aber (hier nach 5 Stunden) findet eine Einwanderung von Leukocyten statt, so daß das Exsudat, besonders am zweiten bis dritten Tage außerordentlich zellreich wird. Bei der Phosgenvergiftung fehlen rote Blutkörperchen im Exsudat fast völlig, während nach der Einatmung von Chlor Erythrocyten in größerer Menge austreten. Allmählich nimmt auch der Fibringehalt zu,

B

B

Abb. 6i. Nach 3 Tagen.

besonders in der Umgebung der kleinsten Bronchen, so daß sich kleinste bronchopneumonische Herde bilden, die am zweiten und dritten Tage ihre größte Ausbildung erreichen. Niemals ist die ganze Lunge in allen Alveolen mit Exsudat gefüllt, dazwischen finden sich stets lufthaltige Lungenbezirke, in denen die Lungenbläschen stark gebläht sind, so daß es zur Zerreißung von Alveolarwänden kommt. Auch das Lungengewebe selber ist ödematös. Besonders beginnen sich nach der Anfüllung der Alveolen mit Ödem auch die adventitiellen Lymphräume der Arterien und Venen mit Lymphe mehr und mehr zu füllen, es geht mit der Produktion des Ödemes seine Resorption durch die Lymphbahnen

Hand in Hand, wobei aber auf der Höhe der Erkrankung die Bildung des Ödemes stets die Oberhand behält. Im weiteren Verlaufe der Erkrankung verfällt das zellige Material in den Alveolen der Verfettung und wird auf diese Weise allmählich beseitigt. Nach dem zweiten und dritten Tage geht, wenn inzwischen nicht der Tod eingetreten ist, die Erkrankung deutlich zurück, das noch vorhandene Fibrin verklumpt und ist am sechsten Tage gänzlich resorbiert. Nach Resorption der verfetteten Zellen in den Alveolen (nach dem sechsten Tag) ist die durch Phosgen bei der Katze bewirkte Schädigung anatomisch zum größten Teil geschwunden.

Klumpiges Fibrin

Abb. 6k.

Hiernach handelt es sich also um eine im Laufe von Stunden sich schrittweise entwickelnde Lungenerkrankung, bei der es infolge der Schädigung der Alveolarwand zu einem hochgradigen Austritt von Flüssigkeit in die Lungenbläschen kommt, so daß schließlich der Gaswechsel so stark beeinträchtigt wird, daß die Erstickung erfolgt. Die Kranken werden gewissermaßen in ihrer eigenen Körperflüssigkeit ertränkt. Die Engländer bezeichnen mit Recht den Zustand als „dryland drowning" (Ertrinken auf dem Trocknen).

Dieser Flüssigkeitsaustritt führt zu einer beträchtlichen Gewichtszunahme der Lungen, welche einen regelmäßigen Befund bei der Sektion darstellt. Das normale Lungengewicht der Katzen beträgt nach den im Utrechter Pharmakologischen Laboratorium angestellten Untersuchungen von Modrakowski [1]) 7 g pro Kilogramm, nach Cloetta[2]) 8 g pro Kilogramm. Nach den von uns vorgenommenen Sektionen (6 Fälle) 6,5 bis 8,7, im Mittel 7,5 g pro Kilogramm. Bei 21 Sektionen von Tieren, welche ohne weitere Behandlung nach Phosgenvergiftung gestorben waren, fanden sich Lungengewichte bis zu

[1]) Arch. f. d. ges. Physiol. **158**, 527. 1917.
[2]) Schmiedebergs Archiv **63**, 147. 1911.

42 g pro Kilogramm, im Mittel von 21 Versuchen 30,7 g pro Kilogramm. Das bedeutet gegenüber dem normalen Gewicht eine mittlere Gewichtszunahme von 23,3 g pro Kilogramm oder etwa auf das 4fache des ursprünglichen Gewichtes. In späteren Versuchen kamen sogar Lungengewichte bis zu 54 g pro Kilogramm zur Beobachtung. Es handelt sich also um eine beträchtliche Zunahme der Lungengröße und des Lungengewichtes.

Von ähnlicher Größenordnung ist die Zunahme des Lungengewichtes beim Menschen. Bei 5 Sektionen, denen wir beiwohnten, betrugen die Lungengewichte 2550 (+ 400) g, 1890 (+ ?) g, 2225 (+ 40) g, 2050 (+ 750) g, 2000 (+ ?) g. Die Zahlen in Klammern geben die Menge der Flüssigkeit in der Pleurahöhle, welche während des Lebens oder nach dem Tode aus der Lunge ausgelaufen ist. Ähnliche Lungengewichte sind auch sonst bei Sektionen gaskranker Menschen festgestellt worden. Nimmt man als mittleres Gewicht für die normale menschliche Lunge 500—600 g an, so findet man auch hier Zunahmen des Lungengewichtes auf das 3—5fache.

Die Gewichtszunahme der Lunge beruht überwiegend auf dem Flüssigkeitsaustritt in die Alveolen, nicht auf der Anhäufung von Blut durch Stauung in den Lungengefäßen oder auf der Bildung von festen Infiltraten; das läßt sich dadurch beweisen, daß man bei der Sektion die einzelnen hochgradig vergrößerten Lungenlappen durchschneidet und mit der Hand auspreßt. Es läuft dann wie aus einem Schwamm eine hellrote Flüssigkeit ab, und es gelingt auf diese Weise, das Lungengewicht der Norm wieder zu nähern. So konnte in verschiedenen Versuchen das Lungengewicht durch Abpressen von 102 auf 37, von 99 auf 34, von 101 auf 37, von 62 auf 25 g zurückgebracht werden, also auf Werte, welche dem normalen Gewicht naheliegen.

Preßt man auf die angegebene Weise die durchschnittenen Lungenlappen aus, so mischt sich der Flüssigkeit natürlich Blut bei. Erfolgt das Abpressen aber bei intakter Lunge durch die Trachea hindurch, so ist die abfließende Flüssigkeit entweder farblos oder nur ganz leicht rötlich gefärbt.

Die nähere Untersuchung der abgepreßten Lungenflüssigkeit ergab folgendes: Sie gerinnt nur in Ausnahmefällen von selbst. Beim Kochen bildet sich ein massiges Eiweißgerinnsel, so daß man das Reagensglas nach dem Kochen umdrehen kann, ohne daß Flüssigkeit ausläuft.

Der Eiweißgehalt der Flüssigkeit, nach Kjeldahl bestimmt, betrug in 4 Fällen 6,25, 7,54, 7,74 und 5,92%, ist also ungefähr der gleiche wie im Blutserum, welches in 6 Bestimmungen 6,59 bis 7,83% Eiweiß enthielt. In der Lungenflüssigkeit von an Gasvergiftung gestorbenen Menschen fanden wir in 4 Fällen 6,4—7,8 % Eiweiß.

Auch der Chlorgehalt der Flüssigkeit kommt dem des Blutserums nahe. In 3 Fällen fanden sich bei der Katze folgende Werte:

A	64 ccm	Lungenpreßsaft	enthalten	0,258 g Cl	oder 0,404%
B	39 ccm	„	„	0,163 g Cl	„ 0,419%
C	65 ccm	„	„	0,265 g Cl	„ 0,407%

In einem weiteren Versuch enthielt das Gesamtblut 0,361% Chlor, das Serum 0,398%, die abgepreßte Lungenflüssigkeit 0,377% Chlor. Bei mehreren unvergifteten normalen Tieren fanden sich im Serum Werte, welche bei 0,4% lagen (0,406—0,441%). Der Chlorgehalt im Blutserum des Menschen ist niedriger als bei der Katze. Es werden Werte von 0,3565—0,3659% angegeben[1]). Dementsprechend enthält auch die Lungenflüssigkeit beim Menschen weniger Chlor. Bei 2 Leichen Gasvergifteter fand sich 0,334 und 0,335% Chlor.

Daraus ergibt sich, daß bei der Phosgenvergiftung aus dem Blut in die Lunge eine größere Menge Flüssigkeit austritt, welche in ihrer Zusammensetzung dem Blutplasma nahe kommt.

Einfluß der Vagusdurchschneidung auf die Phosgenvergiftung.

1. Die im nachstehenden zu schildernden Versuche gingen aus von einem Befund, der gelegentlich der Untersuchung des Vaguseinflusses auf die Atmung gasvergifteter Tiere gemacht wurde[2]).

Bei 2 Katzen A und B war am 8. I. 17 die doppelseitige Vagusdurchschneidung am Halse durchgeführt worden. Sie hatten danach (infolge von Kehlkopflähmung) stark stridoröse Atmung bekommen. Am 10. I. wurden beide Tiere zusammen mit einem Kontrolltier C mittelstark vergiftet (1075 ct). Die Tiere A und C waren vor der Vergiftung in gutem Zustand, B war matt und hatte niedrigen Blutdruck. Das Tier A starb 7 Stunden nach der Vergiftung, das Kontrolltier C nach 9 Stunden, B zwischen der 10. und 18. Stunde.

Bei der Sektion fand sich bei dem Kontrolltier C das typische Bild der Phosgenvergiftung: hochgradiges Lungenödem (Lungengewicht von 36 g pro kg), im Herzen Cruorgerinnsel, keine Speckhaut[3]), Stauungsniere. Im Gegensatz dazu war bei den beiden behandelten Tieren mit durchschnittenen Vagis das Sektionsbild ganz atypisch. Bei dem einen Tier fand sich eine völlig normale Lunge, bei dem anderen waren in einem Oberlappen nur einige pneumonische Herde, aber kein Ödem. Die Lungengewichte waren 9,8 und 13,0 g pro kg. (Normales Lungengewicht 7 bis 8 g pro kg.) Im Herzen fand sich gut ausgebildetes Speckhautgerinnsel, die Nieren waren unverändert.

Derartige normale Befunde nach Phosgenvergiftung sind sonst niemals beobachtet worden; nur nach erfolgreicher Kalkbehandlung[4]) ist Ähnliches gelegentlich zu sehen.

---

[1]) Oppenheimers Handbuch der Biochemie II, 2, 98.
[2]) Siehe hierüber unten Seite 72.
[3]) Über die Bedeutung dieses Befundes siehe unten Seite 118.
[4]) Vergleiche unten Seite 210.

Die weiteren Versuche ergaben nun, daß es sich hier um keinen Zufallsbefund handelte. Werden Katzen mit doppelseitiger Vagusdurchschneidung vergiftet, so bleibt entweder die Ödembildung aus, oder es finden sich in einem Teil der Fälle sehr viel geringere Veränderungen als bei Kontrolltieren mit intaktem Vagus. Nur in wenigen Fällen trat trotz Vagotomie eine normal starke Lungenerkrankung ein.

Im nachstehenden wird über die genauere Analyse dieser merkwürdigen Erscheinung berichtet.

II. Bei der Durchschneidung der Vagi am Halse werden auch die motorischen Nerven für den Kehlkopf durchtrennt, welche vom Vagus durch den Recurrens zum Larynx verlaufen. Infolgedessen kommt es zur Kehlkopflähmung, und die Atmung wird in eigenartiger Weise verändert. Bei jeder Einatmung werden die Stimmlippen angesaugt, der Atemweg verengert sich, und die Atmung wird infolgedessen verlangsamt und stark stridorös. Es fragte sich, ob das Nichtzustandekommen der Phosgenerkrankung der Lungen auf diesem Kehlkopfhindernis beruht. Möglich wäre es ja, daß in dem verengerten Kehlkopf ein Teil des Phosgens durch die Schleimhaut absorbiert, zersetzt und so unwirksam gemacht wird. Um die Frage zu entscheiden, wurden Versuche angestellt:

a) an Tieren mit Vagotomie ohne Stridor,

b) an Tieren mit erhaltenem Vagus mit Stridor.

a) Um Tiere mit Vagotomie ohne Stridor zu bekommen, wurde der rechte Vagus unterhalb des Abgangs des Recurrens durchschnitten. Zu diesem Zwecke geht man an der rechten Halsseite gegen die obere Brustkorböffnung vor, verfolgt die Carotis und den Vagus bis zur Subclavia, schlingt diese an und zieht sie nach oben. Man kann dann den Vagusstamm und den Recurrens, welcher sich nach hinten um die Subclavia herumschlingt, unschwer ohne Blutung und ohne Eröffnung der Pleurahöhle freilegen und den Vagusstamm unterhalb des Recurrens durchschneiden. In jedem Falle muß später durch die Sektion sichergestellt werden, daß die Vagusdurchschneidung auch wirklich unterhalb des unverletzten Recurrens und oberhalb des Abgangs der Lungenäste stattgefunden hat. Nach dieser Operation verweigern die Tiere gewöhnlich einige Tage lang das Futter. Nach 8 Tagen haben sie sich meist vollständig erholt, man durchschneidet dann den linken Vagus in gewöhnlicher Weise am Halse. Einige Tage darauf frißt das Tier wieder und kann dann zu Vergiftungsversuchen mit Phosgen benutzt werden. In der Mehrzahl der Fälle genügt ein Recurrens, um das Auftreten von Stridor zu verhindern. Die Nahrungsaufnahme ist bei derart operierten Katzen nach den Untersuchungen von Cannon, die wir bestätigen können, nicht wesentlich behindert.

Im ganzen wurden 10 gelungene Versuche an derartig operierten Tieren angestellt. Das Ergebnis war: 8 Tiere zeigten keinen Stridor; von diesen hatten nach der Vergiftung 5 den geschilderten atypischen Sektionsbefund, während nur bei 3 das typische Bild der Phosgenvergiftung auftrat; aber auch von diesen letzteren hatte eines eine

besonders kleine Lunge: Gewicht 19,3 g pro Kilogramm. — Bei 2 anderen Tieren war dagegen Stridor aufgetreten, eines davon hatte nach der Phosgenvergiftung den typischen Befund der Phosgenlunge, während ein anderes Tier die Phosgenveränderung nicht zeigte. Also auch ohne daß stridoröse Stenosenatmung auftritt, verhindert die Durchschneidung der Vagi das Zustandekommen der Phosgenveränderung der Lunge.

b) Um Tiere mit intaktem Vagus und stridoröser Stenosenatmung zu erhalten, wurde die doppelseitige Recurrensdurchschneidung ausgeführt. Man findet den Recurrens beiderseits neben der Luftröhre unterhalb des Kehlkopfes und kann ihn hier ohne Schwierigkeit durchtrennen. Im ganzen wurde bei 5 Katzen die doppelseitige Recurrensdurchschneidung ausgeführt. Alle 5 bekamen heftigen Stridor, alle 5 zeigten nach der Phosgenvergiftung den typischen Sektionsbefund: hochgradige Ödemlunge, das durchschnittliche Lungengewicht betrug 27,6 g pro Kilogramm. Trotz heftiger Stenosenatmung war also durch die Phosgenvergiftung die typische Lungenveränderung erzeugt worden.

c) Die Bedeutungslosigkeit des Stridors für den Eintritt oder das Fehlen der Lungenveränderungen ergibt sich ferner aus folgendem: Faßt man die Befunde bei sämtlichen 28 operierten Katzen zusammen (hohe und tiefe Vagotomie, sowie Recurrensdurchschneidung), so bestand bei 10 Tieren mit atypischem Lungenbefund 5 mal Stridor und 5 mal kein Stridor, dagegen bei 18 Tieren mit dem typischen Lungenbefund der Phosgenvergiftung 10 mal Stridor und 8 mal kein Stridor.

Daraus ergibt sich, daß das Vorhandensein oder Fehlen von Stridor und dadurch bedingter Atmungsverlangsamung für das Nichteintreten der typischen Phosgenlungenveränderung bedeutungslos ist. Bei starkem Stridor kann man typische Phosgenlunge, bei fehlendem Stridor und freier Atmung eine atypische Lunge finden. Die geschilderte Erscheinung ist also nicht von dem mechanischen Atemhindernis abhängig, sondern beruht wirklich auf der Durchschneidung der Vagi.

Da die Atmung nach Vagotomie bekanntlich verlangsamt wird, so kann man sich ferner noch die Frage vorlegen, ob es hierdurch nicht zur Verminderung der Atemgröße und dadurch zur Verminderung der während der Vergiftung eingeatmeten Phosgenmenge kommt. Hierdurch wäre die geringere Wirkung auf die Lunge dann erklärt. Nach unseren Messungen (s. u. S. 93) ist aber nach der doppelten Vagotomie (rechts unterhalb des Recurrens) die Atemgröße trotz der Verlangsamung normal und beträgt bei Katzen von 2 kg etwa 1 l in der Minute. Also auch diese Erklärungsmöglichkeit fällt fort.

III. Im einzelnen wurden folgende Beobachtungen an doppelseitig vagotomierten Tieren gemacht:

Sämtliche Versuche wurden im Gasraum von 8 cbm ausgeführt, in den 200 ccm Phosgen eingeblasen wurden. Die Vergiftungsdauer betrug 20—30 Minuten, die Vergiftungsstärke 1000—1600 ct. Es handelte sich also um ziemlich starke Phosgenvergiftung. Während oder nach der Vergiftung wurde gelegentlich Erbrechen beobachtet. Dieses Erbrechen kann, da die Vagi durchtrennt sind, nicht reflektorisch vom Magen ausgelöst sein, sondern beruht höchstwahrscheinlich auf reflektorischer Reizung der Rachenschleimhaut oder benachbarter Schleimhäute. Auch solche Tiere, denen die Vagi nach der Vergiftung durchtrennt wurden, haben daraufhin gelegentlich erbrochen.

Nach der Vagusdurchschneidung ist die Atmung deutlich verlangsamt und vertieft[1]); normale Katzen atmen im Durchschnitt 30 mal in der Minute, vagotomierte 12—24 mal. Bei sämtlichen vagotomierten Tieren, einerlei, ob ihre Lungen erkranken oder nicht, fehlt die sonst regelmäßig nach der Vergiftung auftretende Beschleunigung und Verflachung der Atmung[1]). Wenn es bei vagotomierten Tieren zur Lungenerkrankung kommt, so ist dies nur in der dyspnoischen Bewegung der Flanken, des Jugulums und der Nasenflügel zu erkennen.

In manchen Versuchen war es ohne weiteres auffallend, daß die vagotomierten Tiere im Gegensatz zu den Kontrollen nach der Phosgenvergiftung gesund blieben. Sie liefen umher, kletterten im Käfig herum und fraßen gierig. Solche Tiere wurden dann meist nach 24—30 Stunden getötet und seziert, um den Lungenbefund mit dem der spontan gestorbenen Tiere und der Kontrollen vergleichen zu können.

Der Sektionsbefund bei denjenigen Tieren, bei welchen nach Vagotomie das typische Bild der Phosgenvergiftung nicht aufgetreten war, entsprach im großen und ganzen dem bei den eingangs geschilderten Versuchen erhobenen Befund. Die Lunge war von normaler Farbe und Konsistenz, kollabierte nach Eröffnung des Brustkorbes und zeigte nur geringe Gewichtsvermehrung, Lungenödem fehlte entweder vollständig oder war nur ganz gering. Auffallend war eine deutliche Lungenhyperämie nach Durchtrennung der Vagi. Im Herzen fand sich entsprechend der fehlenden Bluteindickung deutliches Speckhautgerinnsel[2]), in der Niere war keine Stauung zu sehen. Einzelne Fälle stellten Zwischenglieder zwischen dieser und der nächsten Gruppe dar. Diese umfaßt die typischen Fälle, in denen es trotz Vagusdurchschneidung zur Entwicklung des bekannten Bildes der Ödemlunge nach Phosgenvergiftung gekommen war. Aber auch in der Mehrzahl dieser Fälle war das

[1]) Nähere Angaben siehe unten Seite 73.
[2]) Vergleiche unten Seite 118.

Lungengewicht bei den vagotomierten Tieren kleiner als bei den Kontrollen.

Unter 22 gut gelungenen Vagotomien fanden sich 12 mal atypische Lungen, davon 9 ohne jedes Ödem (Lungengewichte 8,4—13,86 g pro Kilogramm), 2 mal wenig typische Lungenbefunde (Lungengewichte 14,2—19,0 g pro Kilogramm), 8 mal deutlicher Phosgenlungenbefund (Gewichte 19,0—34,0 g pro Kilogramm); davon war aber nur in 2 Fällen das Lungengewicht höher als bei den Kontrollen.

Im ganzen war in 17 von 22 Fällen zwischen den vagotomierten Tieren und den Kontrolltieren der Unterschied so groß, daß er aus den Fehlergrenzen herausfällt.

Das durchschnittliche Lungengewicht sämtlicher 22 vagotomierter Tiere betrug nach der Phosgenvergiftung 16,5 g pro Kilogramm, das von 39 Tieren mit erhaltenen Vagis dagegen 33,6 g, d. h. ungefähr das Doppelte. Es spielt keine Rolle, daß einige Tiere früher, andere später starben. Die durchschnittliche Lebensdauer der vagotomierten Tiere war 22, die der Kontrolltiere 21 Stunden.

Es macht keinen Unterschied, ob die Phosgenvergiftung $^1/_2$ bis 1 Stunde oder 1—9 Tage nach der Durchschneidung der Vagi vorgenommen wird. Der Erfolg der Vagusdurchschneidung tritt sofort ein, und man braucht nicht zu warten, bis die Nerven degeneriert sind. Die Fälle, in denen nach Vagotomie kein Lungenödem auftrat, verteilen sich in unseren Versuchen gleichmäßig auf die Tiere, welche unmittelbar nach der Vagotomie, und auf die, welche erst nach Tagen vergiftet wurden.

Um das Versuchsergebnis noch anschaulicher darzustellen, wurde versucht, ob nach einseitiger Vagusdurchschneidung die gleichseitige Lunge nicht sehr wenig erkranken würde, während die anderseitige Lunge starkes Ödem zeigt. Diese Versuchsreihe verlief negativ. Offenbar findet an der Lungenwurzel ein Austausch der beiderseitigen Vagusfasern statt, so daß es nicht gelingt, durch einseitige Vagusdurchschneidung eine Lungenhälfte zu entnerven.

Bei 10 intakten phosgenvergifteten Tieren fand sich die rechte Lungenhälfte schwerer als die linke; der Unterschied betrug 2,1—5,5 g pro kg. Daher wurde in allen Versuchen der rechte Vagus durchschnitten, um das Ergebnis desto beweiskräftiger zu gestalten. Aber nur in einem unter vier Versuchen fand sich nach der Vergiftung die rechte Lunge (Seite der Vagusdurchschneidung) um 1,4 g pro kg leichter als die linke, zeigte aber auch typisches Ödem.

IV. Die nächste zu entscheidende Frage war, ob die Vagotomie die Reizung der Lungenwände durch Phosgen unwirksam oder schwächer wirksam macht, oder ob sie auf den erst nach der Vergiftung erfolgenden Durchtritt von Flüssigkeit in die Lungenbläschen einwirkt. Es war daher festzustellen, ob die Vagotomie noch wirksam ist, wenn sie nach

der Vergiftung, aber noch vor dem Auftreten des Lungenödems ausgeführt wird.

Zu diesem Zwecke wurde 5—25 Minuten nach der Herausnahme der Katzen aus dem Gasraume in Äthernarkose die doppelseitige Vagusdurchschneidung am Halse durchgeführt. Äthernarkose stört den Verlauf der Versuche nicht, da sie nach unseren Erfahrungen nicht schädigend, sondern eher günstig auf phosgenvergiftete Tiere wirkt. Das Ergebnis von 9 Versuchen war, daß die nach der Vergiftung ausgeführte Vagusdurchschneidung keinen deutlichen Erfolg auf die Phosgenerkrankung mehr besitzt. Jedenfalls ist der Erfolg viel schwächer als der der vorher ausgeführten Vagotomie. In sämtlichen Versuchen fanden sich typische Lungen: die kleinste Lunge wog 20,8 g pro Kilogramm, das Durchschnittsgewicht war 25,5 g pro Kilogramm, während bei den Kontrollen das Durchschnittsgewicht 30,6 g pro Kilogramm betrug. Dabei ist aber zu berücksichtigen, daß die Tiere mit durchschnittenen Vagis alle in den ersten 21 Stunden, im Durchschnitt nach 14 Stunden starben, während die Mehrzahl der Kontrolltiere erst nach 28 Stunden getötet wurde. Bei der Sektion fand sich das typische Bild der Phosgenvergiftung an Lungen, Herz und Nieren. Auch in dieser Versuchsreihe fiel der Blutreichtum der Lunge in 5 unter 9 Fällen auf.

Hieraus ergibt sich, daß die nachträgliche Vagotomie, wenn überhaupt, nur sehr viel schwächer wirkt als die vor der Vergiftung ausgeführte. Aus diesem Grunde sind unsere Befunde über den Erfolg der Vagusdurchschneidung kaum als Anhaltspunkt für therapeutische Versuche brauchbar.

V. Was ist nun das Wirksame bei der Vagusdurchschneidung? Der Vagus enthält afferente und efferente Nervenbahnen. Die letzteren (motorische und sekretorische Nerven) kann man durch Atropin lähmen. Es fragt sich also, ob durch ausgiebige Atropineinspritzung sich ebenfalls ein günstiger Einfluß auf die Phosgenerkrankung der Lungen ausüben läßt. Würde dies der Fall sein, so müßte der Ausfall der efferenten Bahnen für die Wirkung der Vagusdurchschneidung verantwortlich gemacht werden.

In 9 Versuchen wurde Katzen $^1/_4$—$^1/_2$ Stunde vor der Phosgenvergiftung 0,3—0,9 mg pro Kilogramm Atropinum sulfuricum subcutan eingespritzt. In einem dieser Versuche wurde nach der Phosgenvergiftung noch $^3/_4$ mg, in 2 anderen Fällen noch 3 mal 0,3—0,5 mg eingespritzt (2 mal am gleichen Tage, 1 mal am folgenden Morgen). In 7 weiteren Versuchen wurde das Atropin nach der Phosgenvergiftung injiziert.

Ein Beweis, daß eine kräftige Atropinwirkung bei den Katzen eintrat, war die in allen Fällen deutliche maximale Pupillenerweiterung, ferner blieb bei den vor der Phosgenvergiftung mit Atropin gespritzten

Tieren in der Gaskammer der sonst regelmäßig eintretende Speichelfluß aus. Die Tiere zeigten leichte Unruhe, in einem Fall konnte durch besondere Untersuchung (Messung des Atemvolumens) die Erregung des Atemzentrums festgestellt werden.

Der Erfolg der Atropineinspritzung war in allen Fällen rein negativ, die Lungenerkrankung wurde nicht verhindert, die Lebensdauer nicht verlängert. Die Lungengewichte waren (mit einer Ausnahme) stets höher als bei den Kontrolltieren. Es fanden sich nach der Atropineinspritzung die höchsten bisher überhaupt gefundenen Gewichte der Phosgenlungen. Das Lungengewicht betrug im Mittel, 38,8 g bei einer durchschnittlichen Lebensdauer von 22 Stunden, während das der Kontrollen 30,5 g pro Kilogramm bei einer Lebensdauer von 21 Stunden betrug. In einem Falle fand sich nach Atropineinspritzung nach $4^1/_2$ Stunden bereits ein Lungengewicht von 40 g, in einem anderen nach 24 Stunden ein Lungengewicht von 54,5 g pro Kilogramm. Dieses letztere ist das höchste Lungengewicht, das bisher bei phosgenvergifteten Katzen festgestellt werden konnte. Bei sämtlichen 16 Atropintieren konnte kein einziges Mal eine unveränderte Lunge beobachtet werden.

Es macht keinen Unterschied, ob das Atropin vor oder nach der Vergiftung oder vor und nach der Vergiftung eingespritzt wurde.

Daraus ergibt sich, daß die Ausschaltung der efferenten Vagusfasern auf das Zustandekommen der Phosgenlungenerkrankung keinen Einfluß hat.

VI. Nach Vagotomie könnte es (?) zu paralytischer Sekrètion der Drüsen in den Luftwegen kommen. Die dadurch hervorgerufene stärkere Anfeuchtung der Luftwege könnte Phosgen in stärkerem Maße absorbieren und zersetzen und dadurch die Lunge schützen (Vermutung von Prof. Gildemeister). Versuche von Gildemeister, in denen $^1/_2$ Stunde vor der Vergiftung $^1/_2$ mg pro Kilogramm Pilocarpin subcutan eingespritzt und hierdurch hochgradige (Speichel-) Sekretion hervorgerufen wurde, zeigten aber, daß dieses ohne jeden günstigen Einfluß auf die nachfolgende Lungenerkrankung ist.

VII. Demnach bleibt nichts anderes übrig, als für die merkwürdige Wirkung der Vagusdurchschneidung die sensiblen Vagusfasern verantwortlich zu machen. Wir wissen, daß zahlreiche sensible Nervenbahnen von der Lunge durch den Vagus zum Zentralnervensystem verlaufen, welche die verschiedenen Atemreflexe (z. B. die bekannten Hering-Breuerschen Reflexe) vermitteln.

Hierdurch kommen unsere Beobachtungen an vagotomierten Tieren in Analogie zu den Mitteilungen verschiedener früherer Autoren, welche zeigen konnten, daß nach Ausschaltung der Sensibilität Entzündungsprozesse nicht eintreten oder abgeschwächt werden.

Spiess[1]) berichtet auf Grund seiner ausgedehnten praktischen Erfahrung über die günstige Beeinflussung aller möglichen Entzündungsprozesse durch Lokalanaesthetica wie Nirvanin, Anästhesin, Subcutin, Novocain. Dieser Einfluß ist unabhängig von Änderungen der Gefäßweite und beruht auf der Lähmung der Sensibilität. Anästhetische Hautbezirke zeigen auf Verbrennung keine Rötung und Blasenbildung.

Bestätigt wurden diese Angaben durch Bruce[2]). Die Senfölentzündung des Auges bleibt aus, wenn 8 Tage vorher der erste Ast des Trigeminus durchschnitten ist. In den Versuchen von Bruce war es aber nötig, die Degeneration der Nerven abzuwarten. Sofort nach der Durchschneidung trat Entzündung ein.

Im Gegensatz zu den Beobachtungen von Bruce erwies sich in unseren Versuchen, wie oben erwähnt, die Vagusdurchschneidung sofort als wirksam. Es war nicht nötig, die Nervendegeneration abzuwarten.

Daß tatsächlich die sensiblen Vaguslungenäste bei der Phosgenvergiftung gereizt werden, wird weiter unten (S. 76) bei Besprechung der Atmung noch ausführlich bewiesen werden.

VIII. Zusammenfassend ergibt sich aus den in diesen Abschnitten geschilderten Versuchen:

1. Nach doppelseitiger Vagusdurchschneidung bewirkt nachfolgende Phosgenvergiftung in der Mehrzahl der Fälle entweder keine oder geringere Lungenveränderungen als bei den Kontrollen.

2. Der Erfolg ist unabhängig von der nach (hoher) Vagotomie häufig eintretenden stridorösen Stenosenatmung und tritt auch auf, wenn letztere vollständig vermieden wird. Ebensowenig spielt eine Verminderung der Atemgröße eine Rolle.

3. Ausschaltung der efferenten Vagusfasern durch Atropin ist ohne Einfluß auf den nachherigen Eintritt der Lungenveränderungen bei der Phosgenvergiftung.

4. Die Ursache ist in der Ausschaltung der sensiblen Lungenvagusäste zu sehen. Daher läßt sich die hier beschriebene Erscheinung in Beziehung bringen zu anderen Fällen, in denen ebenfalls das Auftreten von Entzündungserscheinungen nach Fortfall sensibler Erregungen hintenan gehalten wurde.

5. Vagusdurchschneidung nach der Vergiftung verhindert das Auftreten der charakteristischen Lungenveränderungen nicht, oder jedenfalls in viel geringerem Grade als vorherige Vagusdurchschneidung.

Das Verhalten der Atembewegungen bei der Phosgenvergiftung.

In den vorigen Abschnitten haben wir, kurz zusammengefaßt, folgende Veränderungen als Folgen der Phosgenvergiftung kennen gelernt.

[1]) Spiess, Bedeutung der Anaesthetica in der Entzündungstherapie. Münch. med. Wochenschr. 1906, S. 355.

[2]) Bruce, Über die Beziehung der sensiblen Nervenerregungen zum Entzündungsvorgang. Schmiedebergs Archiv **63**, 424. 1910.

Katzen zeigen bei der Vergiftung in der Gaskammer mit den verwendeten Verdünnungen von Phosgen (20—200 mg im Kubikmeter) nur eine leichte Zunahme der Atemfrequenz. Dagegen ist nichts an ihnen zu sehen, was auf Eintreten der sog. „Schutzreflexe“ (expiratorische Hustenstöße, Atemstillstand, Stimmritzenschluß, Bronchialmuskelkrampf) hindeutet (s. u. S. 77). Das Phosgen dringt von Anfang an ungehindert in die Tiefe der Lunge und entfaltet da seine schädliche Wirkung, während das Tier ruhig dasitzt und äußerlich keine Veränderungen seiner Atmung erkennen läßt.

Nach dem Herausnehmen aus der Gaskammer zeigen die Tiere häufig gar keine Veränderungen, bei einigen sind die ersten Anfänge der Dyspnöe zu sehen. Die Atemnot wird meistens erst im Laufe von Stunden deutlich. Es besteht also ein erstes Stadium, in welchem die Dyspnoe vollkommen fehlen kann. Nur die steigende Atemfrequenz zeigt die eingetretene Vergiftung an.

Die dann später immer mehr zunehmende Dyspnöe äußert sich in starker und oft ruckweiser Bewegung der Flanken (Zwerchfellbewegung) und in Bewegungen des Jugulums, in Einziehungen am Halse und Bewegungen der Nasenflügel. Die Frequenz steigt weiter und kann statt normal 30, Werte von über 100 erreichen. Je nach dem Grade der Atemnot kann man leichte, mittlere und schwere Dyspnöe unterscheiden. Kurz vor dem Tode wird die Atmung wieder langsam und schnappend, Cyanose und die äußeren Zeichen von Lungenödem werden deutlich.

Beim Menschen hat sich im wesentlichen dasselbe gefunden. Die Änderung der Atmung in den leichteren Fällen von Gaserkrankung sowie in den Anfangsstadien schwererer Fälle sind wenig beobachtet worden, weil sie außer Husten, Brustschmerzen, Beklemmungen und manchmal Frequenzzunahme wenig Hervorstechendes bieten.

Auf der Höhe der Erkrankung steigert sich aber auch beim Menschen die Atemnot beträchtlich, die Atemfrequenz kann auf 40—70 in der Minute steigen, die Verstärkung der Atembewegung erreicht den höchsten Grad und betrifft das Zwerchfell und sämtliche Hilfsmuskeln der Atmung. Man sieht Schlagen der Flanken, Einziehung der Interkostalräume, des Jugulums, der Oberschlüsselbeingruben und Erweiterung der Nasenflügel bei jedem Atemzug. Der Brustkorb nähert sich der Einatmungsstellung, die Lungengrenzen sind erweitert, die Lungenränder wenig verschieblich. Die Atemmuskeln werden bei jeder Atmung auf das heftigste angestrengt. Es entwickelt sich Lungenödem, das in reichlichem Maße nach außen entleert wird.

Um über das Zustandekommen der Atemveränderung ein klares Bild zu gewinnen, wurden die im nachstehenden zu schildernden Tierversuche angestellt:

I. Messung der Atemgröße und der Atemtiefe.

a) Methodik: Anfangs wurde eine Elstersche Gasuhr zur Messung der eingeatmeten Luftmengen benutzt. Bei dieser betrug der Atemwiderstand 8 mm Wasser, wodurch der Atemtypus bereits beträchtlich verändert wurde. Aus diesem Grunde wurde zu allen späteren Versuchen das Verfahren von Dreser-Jacobj[1]) benutzt. Bei diesem wird die Ausatmungsluft in einem Eudiometer unter möglichst geringem Widerstand (in unseren Versuchen 2—3 mm Wasser) aufgefangen und gemessen.

Als Atemmaske benutzten wir behelfsmäßig einen quer durchschnittenen Gebläseball eines gewöhnlichen Spray-Apparates. Durch die weite Öffnung wird die Schnauze des Tieres gesteckt, die enge Öffnung steht mit dem T-Rohr des Apparates in Verbindung. Nach dem spitzen Ende zu wird ein rundes Loch eingeschnitten, durch welches das Tier in den Pausen zwischen den einzelnen Messungen Zimmerluft atmen kann.

Zu den Messungen wurden die Katzen nicht, wie bei Kaninchen üblich, in Kästen eingeschlossen, in denen sie stets durch heftige Abwehrbewegungen jeden Versuch unmöglich machten, sondern sie wurden von dem geübten Diener in Seitenlage festgehalten und lagen ganz ruhig da. Die Atmung in Seitenlage unterscheidet sich kaum von der in sitzender oder stehender Haltung. Dagegen wird mit Anlegen der Atemmaske und beim Atmen durch den Apparat trotz des geringen Atemwiderstandes die Atemfrequenz immer etwas vermindert, so daß bei den Versuchen am Dreser-Apparat sich stets niedrigere Atemfrequenzen bei der Phosgenvergiftung ergaben als bei einfacher Zählung am freisitzenden Tier. Der hierdurch entstehende Fehler spielt aber keine wesentliche Rolle, da er bei den Messungen vor und nach der Vergiftung im wesentlichen gleich groß bleibt. Bei jeder einzelnen Bestimmung atmete das Tier 20 Sekunden lang am Apparat, während die Atemfrequenz gezählt und die Ausatmungsluft gemessen wurde. Es wurden immer 5—8 solcher Bestimmungen gemacht und daraus, wenn sie genügend übereinstimmten, die Mittelwerte genommen. In vielen Fällen wurden an mehreren aufeinanderfolgenden Tagen vor der Vergiftung die Normalwerte festgestellt.

b) Versuchsergebnisse: Als Atemgröße wird die in der Minute geatmete Luftmenge bezeichnet, als Atemtiefe das Volumen des einzelnen Atemzuges. Das Produkt aus Atemtiefe und Frequenz ergibt also die Atemgröße.

Den Verlauf der Atemfrequenz bei der Vergiftung freisitzender Tiere, welche nicht am Dreser-Jacobj'schen Apparat atmen, sieht man aus nachstehenden Kurven. Auf Abb. 7 und 8 sind die Atemfrequenzen als gestrichelte Kurven (- - - - -) eingezeichnet und der Grad der Dyspnöe mit Kreuzen angedeutet. (1 Kreuz leichte Dyspnöe, 2 Kreuze mittlere Dyspnöe, 3 Kreuze schwere Dyspnöe.)

In Abb. 7 handelt es sich um eine tödliche Vergiftung mit 695 ct. Die Atemfrequenz (gestrichelte Kurve) ist beim Herausnehmen aus der Gaskammer bereits von 30 auf 67 gestiegen. Es besteht leichte Dyspnöe. Nach vorübergehendem Absinken auf 52 nimmt die Atemfrequenz im Laufe des Nachmittags bis auf 96 zu bei mittlerer Dyspnöe, und ist am folgenden Morgen, 1 Stunde vor dem Tode, auf 51 gesunken. Gleich-

[1]) Schmiedebergs Archiv 27, 153. 1890.

zeitig ist starke Cyanose vorhanden, und das aus dem Ohr entnommene Blut ist ganz dunkel.

Abb. 8 (gestrichelte Kurve) zeigt den Verlauf der Atmung bei einem Tier, das die Vergiftung (632 ct) überlebt. Auch hier steigt die Atemfrequenz bei Verlassen der Gaskammer auf über 60. Die anfangs leichte Dyspnöe steigert sich im Laufe des Nachmittags bis zu mittlerer Dyspnöe. Am ganzen folgenden Tage ist eine mittlere Dyspnöe und eine Frequenz von 70—80 vorhanden. Am dritten Tage ist schon eine deutliche Besserung eingetreten (Atemfrequenz 50, leichte Dyspnöe). Der Zustand bessert sich in den folgenden Tagen weiter, so daß am sechsten Tage die Dyspnöe vollständig geschwunden ist.

Abb. 7. Versuch 22a. Katze 2,4 kg.

Die beiden Beispiele sind typisch für den Verlauf der Atemfrequenz bei der Vergiftung. Am Dreser-Jacobjschen Apparat ist in der

Abb. 8. Versuch 6a. Katze 3,5 kg.

Mehrzahl der Fälle die Frequenzzunahme ebenfalls stark ausgesprochen, doch gibt es auch Fälle, in denen der geringe Atemwiderstand bereits genügt, um die Frequenzzunahme zu kompensieren, so daß dann die Beschleunigung der Atmung fehlt.

Wie verhält sich nun hierbei die Atemgröße und Atemtiefe?

Unter gewöhnlichen Umständen, z. B. nach stärkerer Muskelarbeit, geht mit dem Steigen der Atemfrequenz auch eine Zunahme der Atemgröße Hand in Hand. Aber die Atemgröße steigt nicht im gleichen Verhältnis wie die Atemfrequenz, weil die Atmung gleichzeitig flacher wird, d. h. die Tiefe des einzelnen Atemzuges abnimmt. Bei der Phosgenvergiftung tritt aber in der Mehrzahl der Fälle eine oft recht erheb-

liche Abnahme der Atemgröße trotz steigender Frequenz ein. Das kommt dadurch zustande, daß die Atemtiefe stärker abnimmt als einer etwaigen Frequenzsteigerung entspricht.

Als Beispiel diene folgender Versuch:

Versuch 52 B. 16. X. 1916.
Katze 2,2 kg.

Atemfrequenz	Atemtiefe	Atemgröße	
17--30	35,3	740	Normalbestimmungen an 3 Tagen.
	Phosgenvergiftung 665 ct		
25	18	450	direkt nach der Vergiftung.
40	6,2	250	nach 5 Stunden. Leichte Dyspnöe.
40	14,8	572	nach 6 Stunden. Mittlere Dyspnöe.
54	11—20	580—1060	nach $6^1/_2$ Stunden. Schwere Dyspnöe.

Am folgenden Morgen tot gefunden.

In diesem Versuch war bereits sofort nach der Herausnahme aus der Gaskammer die Atemtiefe von etwa 35 auf 18 gesunken, während die Atemfrequenz sich noch wenig verändert hatte. Infolgedessen sinkt die Atemgröße beträchtlich. Nach 5 Stunden bei leichter Dyspnöe ist die Atemtiefe weiter auf 6,2 ccm vermindert worden. Trotz Frequenzzunahme der Atmung auf 40 ist die Atemgröße weiter stark vermindert. Im weiteren Verlauf der Vergiftung steigt die Frequenz weiter, aber auch die Atemtiefe nimmt mit der Entwicklung stärkerer Dyspnöe wieder zu, bleibt aber noch erheblich unter dem Normalwert. Die Atemgröße steigt auch, aber bleibt in der Mehrzahl der Bestimmungen unter der Norm.

Abb. 9 zeigt den Verlauf der Atmung bei Versuch 60a in kurvenmäßiger Darstellung (Tiefe ▬, Größe —, Frequenz - - - - - -). Es handelt

Abb. 9. Versuch 60a. Katze 1,8 kg.

sich um eine Vergiftung (1100 ct), die erst nach 3 Tagen zum Tode führte. Am ganzen ersten Tage bestanden keine deutlichen klinischen Erscheinungen. Die Atemfrequenz nahm am Dreser-Jacobj'schen Apparat anfangs gar nicht und erst gegen Abend ein wenig zu. Sofort nach der Vergiftung aber war die Atemtiefe bereits beträchtlich gesunken (von 26—32 auf 18 ccm). Infolgedessen war die Atemgröße von durchschnittlich 1115 auf 790 heruntergegangen. Mit dem Eintritt der Frequenzsteigerung geht die Atemgröße wieder in die Höhe, übertrifft aber niemals die niedrigsten Werte der Normalperiode. Die Atemtiefe sinkt weiter bis zum Tode trotz zunehmender Dyspnöe und fällt auf 14 ccm statt durchschnittlich 29 vor der Vergiftung. Diese starke Abnahme der Atemtiefe bewirkt gegen Ende des zweiten und Anfang des dritten Tages ein starkes Sinken der Atemgröße. Schließlich beträgt diese nur 420 ccm, während sie vorher fast das dreifache betragen hatte.

Abb. 10. Versuch 60 d.

Abb. 10 entstammt einem Versuch (60d), in welchem festgestellt werden sollte, ob zu einer Zeit, wo sich die Atmung schon deutlich gegenüber der Norm verflacht hat, auch stärkere Veränderungen der Lunge zu finden sind. Das Tier hatte mehrere Tage lang vor der Vergiftung gleichmäßig eine Frequenz von etwa 28 (einmal 36). Die Atemgröße schwankte zwischen 920 und 1020 (einmal im Beginn kommt 840 ccm vor). Die Atemtiefe ist durchschnittlich 31. Unmittelbar nach der Herausnahme aus der Gaskammer ist trotz etwas erhöhter Atemfrequenz die Atemgröße auf 770 und nach einer Stunde auf 480 gesunken, dadurch, daß die Atemtiefe von 30 auf 24 und dann auf 13,7 herunterging. Zu dieser Zeit bot das Tier klinisch kaum irgendwelche abnormen Erscheinungen dar. Nur bei genauer Beobachtung konnte man eine etwas stärkere Bewegung der Flanken und gelegentlich ein leichtes Spielen der Nasenflügel bemerken. Das Tier wurde darauf $^5/_4$ Stunden nach der Vergiftung getötet. Die Lungen zeigten makroskopisch ein völlig normales Aussehen und fielen nach Eröffnung des Thorax zusammen, das Lungengewicht betrug 10 g pro Kilogramm (statt 7,5 g in der Norm). Diese geringe Gewichtszunahme kann als

erstes Zeichen der Anfänge von Lungenödem betrachtet werden, doch ist nicht ausgeschlossen, daß dies erst im Todeskampf entstanden ist.

Aus diesem Versuche ergibt sich also, daß nach Phosgenvergiftung die Atemtiefe bereits sehr beträchtlich abnehmen kann, ehe es in der Lunge zu irgendwie erheblicher Ödembildung gekommen ist.

Auch in den Versuchen an der Gasuhr war die Abnahme der Atemtiefe direkt nach der Phosgenvergiftung deutlich zu sehen.

Um ein möglichst zuverlässiges, von individuellen Schwankungen unabhängiges Bild zu bekommen, wurden sämtliche Versuchsergebnisse tabellarisch zusammengestellt und dabei die Bestimmungen für die einzelnen Stunden nach der Vergiftung zu Gruppen vereinigt. Die Atemgröße und Atemtiefe wurden für 1 kg Tier berechnet. Diese Zusammenstellung diente zur Berechnung von Tabelle 3, in der die mittleren Änderungen von Frequenz, Größe und Tiefe in den verschiedenen Stunden nach der Vergiftung gegenüber dem durchschnittlichen Normalwert zu sehen sind.

Tabelle III.

Zahl der Tiere	Normalwerte			Nach der Phosgenvergiftung			
	Atem-frequenz	Atemgröße pro kg	Atemtiefe pro kg	Stunden nach der Vergiftung	Atem-frequenz	Atemgröße pro kg	Atemtiefe pro kg
7	33,9	436	12,85	0—1	43,1	453	10,5
6	27,0	404	14,95	1—2	39,6	326	8,24
5	32,6	530	16,25	2—4	54,2	396	7,3
8	31,6	370	11,70	4—6	42,7	335	7,84
6	29,5	407	13,60	7—8	47,0	378	8,0

Die erhaltenen Werte nach der Vergiftung wurden jedesmal nur mit dem Normalwert verglichen, welcher an den gleichen Tieren erhalten wurde, da nur so ein wirklicher Vergleich möglich ist; daher sind die normalen Werte in den verschiedenen Reihen nicht dieselben.

Aus Tabelle 3 ist dann Abb. 11 gewonnen. Die Kurven geben die prozentischen Veränderungen von Frequenz, Größe und Tiefe gegenüber der Norm im Durchschnitt der jeweiligen, in verschiedenen Zeitabschnitten nach der Vergiftung untersuchten Tiere. Die graphische Darstellung ergibt folgendes: Die Atemtiefe (▬) sinkt vom Beginn der Erkrankung an sogleich steil ab. Dieses Sinken ist, abgesehen von der ersten Stunde so stark, daß trotz erheblicher Frequenzsteigerung (- - - - -) das Minutenvolumen (die Atemgröße) nicht nur nicht steigt, ja nicht einmal auf der Norm gehalten werden kann, sondern beträchtlich unter diese absinkt (——). So beträgt z. B. die Atemgröße in der vierten Stunde der Vergiftung noch nicht $^3/_4$ des ursprünglichen Wertes, trotzdem die Frequenz um fast 70% zugenommen hat. Es beruht das

darauf, daß der einzelne Atemzug weniger als die Hälfte leistet. In den späteren Stunden nach der Vergiftung steigt mit der Zunahme der Entwicklung der Dyspnöe Atemtiefe und Atemgröße wieder etwas an, ohne jedoch den normalen Wert zu erreichen.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß sofort nach der Vergiftung sich die Atemform in einer für den Gasaustausch ungünstigen Weise ändert. Die Atmung wird so stark verflacht, daß selbst eine ausgiebige Frequenzzunahme keinen völligen Ausgleich bewirken kann, und daß daher das Minutenvolumen der Atmung absinkt. Von besonderer Wichtigkeit ist es, daß diese ungünstige Veränderung bereits direkt nach der Vergiftung einsetzt, also zu einer Zeit, wo noch kaum klinische Erscheinungen wahrzunehmen sind, und vor allen Dingen auch zu einer Zeit, wo es in den Lungen noch nicht zu irgendwelcher erheblicher Ödembildung gekommen ist. Diese Tatsache ist für die Erklärung der Erscheinung von großer Wichtigkeit. Aber auch wenn es dann im weiteren Verlaufe der Erkrankung zur Ödembildung in der Lunge kommt, bleibt die Verflachung der Atmung bestehen. Es steht das im auffallenden Gegensatz zu den heftigen Atembewegungen, der starken Dyspnöe, aus denen man zunächst auf einen verstärkten Luftwechsel zu schließen geneigt ist. Es wird später noch der Grund für diesen scheinbaren Widerspruch zu erörtern sein.

Abb. 11. Proz. Änderung der Atemfrequenz: -- Größe und — Tiefe. [Zahlen in Klammern ( ) Anzahl der beobachteten Tiere.]

Daß tatsächlich eine flache und frequente Atmung, selbst bei großem Minutenvolumen, für die Lüftung der Lunge sehr viel weniger leistet als eine langsame und tiefe Atmung, ist von Dreser[1]) rechnerisch dargestellt worden. Man kann dieses einem größeren Auditorium in drastischer Weise durch folgenden Versuch demonstrieren, in welchem ein gewöhnlicher Schwamm die Lunge, und Wasser, mit dem dieser Schwamm gefüllt wird, die durch die Einatmung zu beseitigende kohlensäurereiche Luft darstellt. Flache und frequente Kompressionen dieses Schwammes lassen immer nur kleine Wassermengen abtropfen, ohne den Schwamm endgültig zu entleeren, während wenige kräftige, langsame Kompressionen mit der Hand genügen, um alles Wasser aus dem Schwamm zu entleeren.

[1]) H. Dreser, Verhandlungen der Versammlung deutscher Naturforscher und Ärzte in Aachen 1900. II, 2, S. 26.

Die in diesem Abschnitt geschilderte Veränderung der Ventilation bedeutet also an sich schon eine Verschlechterung der Atmung.

II. Analyse der Atemveränderungen.

Wenn man sich nach den Ursachen der im vorigen Abschnitt beschriebenen Atemveränderungen fragt, so erscheint es schon von vornherein zweifelhaft, ob für die ganze Vergiftungsdauer ein und dieselbe Ursache wirksam ist, denn anfangs haben wir schnelle und flache Atmung ohne Ödem und ohne Dyspnöe, später dagegen denselben Atemtypus mit Ödem und zunehmender Dyspnöe.

A. Ursachen der Atemveränderungen im Beginn der Vergiftung.

Zunächst soll daher die Ursache der Atemveränderung im Beginn der Vergiftung besprochen werden, also der Verflachung und Beschleunigung der Atmung ohne Ödem und ohne objektive Dyspnöe. Sicherlich können wir hierfür keine mechanischen Veränderungen der Lunge verantwortlich machen, weil ja in den ersten Stunden nach der Phosgeneinatmung alle stärkeren anatomischen Veränderungen der Lunge fehlen. Es kann sich wohl nur um eine nervöse Ursache handeln. Hierfür kommen zentrale und reflektorische Vorgänge in Betracht. Es wird noch später ausführlich zu begründen sein, warum es durchaus unwahrscheinlich ist, daß das Phosgen direkt auf das Zentralnervensystem und speziell auf das Atemzentrum toxisch wirkt[1]). Wir kommen dadurch schon von vornherein zu dem Wahrscheinlichkeitsschluß, daß die Atemveränderung reflektorisch bedingt ist. Der Versuch hat die Richtigkeit dieses Schlusses bestätigt. Es läßt sich zeigen, daß die Beschleunigung und Verflachung der Atmung nach der Phosgeneinatmung reflektorisch durch Reizung der zentripetalen Lungenvagusfasern ausgelöst wird. Durchschneidung der Vagi verhindert das Zustandekommen der Beschleunigung und Verflachung der Atmung.

Für die hier zu schildernden Versuche war es natürlich nicht möglich, die doppelseitige Vagotomie am Halse vorzunehmen, weil dann wegen Kehlkopflähmung stridoröse Stenosenatmung auftritt, wodurch die Resultate getrübt werden. Es wurde also, wie in den oben Seite 58 beschriebenen Versuchen, der rechte Vagus unterhalb der Subclavia unter Schonung des Recurrens und etwa 8 Tage später der linke Vagus am Halse durchtrennt. Sobald das Tier sich erholt hatte, wurde mit der Atmungsmessung begonnen und danach die Phosgenvergiftung vorgenommen.

Nach doppelter Vagusdurchschneidung am normalen Tier wird bekanntlich die Atmung verlangsamt und vertieft. Wie sich die Atmung

[1]) Siehe unten Seite 173.

vagotomierter Tiere nach Phosgen verhält, lehren die nachfolgenden Versuche.

Abb. 12 (Versuch 103 i): Am 3. III. 1917 Durchschneidung des rechten Vagus unterhalb der Subclavia unter Schonung des Recurrens; am 5. III. beginnt das Tier zu fressen; 10. III. linker Vagus am Halse durchtrennt; das Tier frißt am gleichen Tage; Normalbestimmungen der Atmung am 10., 12. und 13. III. Nach der Phosgenvergiftung (1200 ct) sinkt im Gegensatz zu dem Verhalten von Tieren mit intakten Vagis die Atemfrequenz (— — —) von 22 auf 17, die Atemtiefe (▬▬▬) dagegen ist im Vergleich zur Normalperiode unverändert. Dementsprechend nimmt die Atemgröße (————) mit der Atemverlangsamung etwas ab. Es ist also in diesem Versuche nach Durchschneidung der Vagi die Beschleunigung und Verflachung der Atmung ausgeblieben.

Die übrigen Versuche hatten das gleiche Ergebnis. Auch im weiteren Verlaufe der Vergiftung (am folgenden Tage) tritt bei

Abb. 12. Doppelseitige Vagotomie und Atmung. Versuch 103 i. Katze 2,5 kg.

den vagotomierten Tieren keine wesentliche Veränderung der Atemtiefe und -frequenz auf.

Gegen die Beweiskraft dieser Experimente ist ein Einwand möglich. Wie im vorigen Abschnitt gezeigt wurde, bekommen vagotomierte Tiere nach nicht zu starker Phosgenvergiftung überhaupt kein Lungenödem oder erkranken nur leicht. Auch in dem Versuche 103i fand sich 30 Stunden nach der Vergiftung ein Lungengewicht von 12,8 g pro Kilogramm, während die Kontrolltiere mit intaktem Vagis nach der gleichen Phosgenvergiftung Lungengewichte von 35 g pro Kilogramm hatten. Man kann daher einwenden, daß die Versuchstiere überhaupt nicht erkrankt seien und deshalb auch keine Veränderung ihres Atemtypus zeigten.. Demgegenüber ist allerdings zu betonen, daß, wie die Versuche lehren, die Verflachung und Beschleunigung der Atmung nach

der Phosgenvergiftung bei Tieren mit intakten Vagis unabhängig von der Entwicklung des Lungenödems ist.

Abb. 13 zeigt aber außerdem das Verhalten der Atmung bei einem Tier, bei dem nach doppelseitiger Vagotomie durch die Phosgenvergiftung eine schwere Lungenerkrankung hervorgerufen wurde, so daß das Tier nach 24 Stunden einging und eine typische Phosgenlunge (32 g pro kg) zeigte. Auch in diesem Versuch ging die Atemtiefe (▬▬▬) nach der Phosgenvergiftung nicht herab und hielt sich im Gegenteil durchschnittlich auf einem höheren Werte als in der Normalperiode. Direkt nach der Vergiftung war es sogar zu einer Steigerung der Atemtiefe gekommen. Infolge des Absinkens der Atemfrequenz (— — —) nach der Vergiftung geht auch die Atemgröße (————) etwas herunter, um darauf am Abend des Versuchstages wieder auf den Normalwert zu steigen. Auch

Abb. 13. Doppelseitige Vagotomie und Atmung. Versuch 125 b. Katze 2,2 kg.

in diesem Fall trat am folgenden Tag, als sich schon deutliches Lungenödem entwickelt hatte, ebenfalls keine Verflachung und Beschleunigung der Atmung ein.

Hieraus ergibt sich also, daß das **Zustandekommen der Beschleunigung und Verflachung der Atmung nach Phosgenvergiftung durch vorherige Vagusdurchschneidung verhindert wird.**

Bei der Durchschneidung der Vagi werden sowohl die motorischen als auch die sensiblen Fasern durchtrennt. Es ist von vornherein sehr unwahrscheinlich, daß die motorischen Vagusfasern mit dem Vorgang irgend etwas zu tun haben, denn Erregung der motorischen Vagusfasern würde Bronchialmuskelkrampf und infolgedessen Verlangsamung und Vertiefung der Atmung mit verlängertem Exspirium bewirken, während es sich bei der Phosgenvergiftung um Verflachung und Beschleunigung der Atmung handelt. Trotzdem wurden noch besondere Versuche an-

gestellt, in denen die motorischen Vagusfasern durch genügend große Mengen Atropin (0,3—0,9 mg pro Kilogramm) gelähmt wurden. Das Ergebnis war folgendes:

In 3 Versuchen wurde Atropin vor der Phosgenvergiftung eingespritzt. Auf Abb. 14 (Versuch 155b) sieht man, daß hierdurch eine Erregung des Atemzentrums bedingt ist, welche sich in Zunahme der Atemtiefe bei sinkender Frequenz äußert. Die kurz darauf vorgenommene Phosgenvergiftung beeinflußt die Atmung in genau derselben Weise, als ob kein Atropin angewendet worden wäre. Die Atemtiefe sinkt von 33 auf 20 ccm, während die Frequenz von 26 auf 38 und 44 ansteigt. Die Atemgröße bleibt nahezu unverändert. Im Laufe des Tages sinkt die Atemtiefe allmählich weiter auf 16 ccm, während die Frequenz auf 48 steigt. Das Tier wird am folgenden Morgen tot gefunden. Das Lungengewicht betrug 44 g pro kg.

Die folgende Abb. 15 (Versuch 155a) zeigt einen Versuch, in welchem die Anfangserregung durch Atropin fehlt, während nach der Phosgenvergiftung die typische Veränderung der Atmung eintritt. Die Atemtiefe sinkt von 37 auf 18, während die Atemfrequenz von 25 auf 38 steigt. Am Nachmittag hebt sich die Atemtiefe vorübergehend auf 26,4, um dann wieder auf 20 ccm abzusinken. Entsprechend ändert sich auch die Atemgröße, da die Frequenz ungefähr die gleiche bleibt. Am Nachmittag des folgenden Tages setzt die Genesung ein. Die Kurven für die Frequenz und Tiefe kehren allmählich zur Norm zurück. Das Tier stirbt nach 6 Tagen an einer sekundären Pneumonie. Das Lungengewicht betrug 20 g pro kg.

Abb. 14. Versuch 155 b. Katze 1,2 kg.

In 4 weiteren Versuchen wurde Atropin $^1/_4$—$^1/_2$ Stunde nach der Vergiftung eingespritzt. In 3 von 4 Versuchen blieb die Abnahme der Atemtiefe danach vollständig unverändert bestehen, nur in einem Versuch kam es durch Erregung des Atemzentrums nach Atropin zu einem vorübergehenden leichten Anstieg der Atemtiefe, die darauf wieder absank.

Abb. 16 (Versuch 127c) gibt ein Beispiel für die Wirkungslosigkeit des Atropins. Infolge der Phosgenvergiftung (1200 ct) steigt die Atemfrequenz von 32 auf 48, während die Atemtiefe von 28,4 auf 21,0 sinkt. Die Atemgröße bleibt nahezu unverändert. 20 Minuten später wird dem Tier 0,4 mg pro kg Atropin eingespritzt. Man erkennt aus der Kurve, daß weder die Atemfrequenz noch die Atemtiefe hierdurch deutlich beeinflußt wird. Die Werte halten sich im wesentlichen auf der gleichen Höhe. Das Tier starb 7 Stunden nach der Vergiftung mit einem Lungengewicht von 39 g pro kg.

Hieraus folgt, daß es nicht die motorischen Vagusfasern sein können, sondern daß die beschriebene Veränderung

der Atmung durch Vermittlung der sensiblen Vagusfasern zustande kommt.

Die Erklärung hierfür ist einfach und ergibt sich aus den bekannten alten Untersuchungen von Hering-Breuer „über die Selbststeuerung der Atmung". Jede Inspiration wird normalerweise so lange fortgeführt, bis durch die inspiratorische Blähung die Endigungen der sensiblen Lungenfasern gereizt werden. Hierdurch wird eine zentripetale, im Vagus verlaufende Erregung ausgelöst, welche sich auch am Saitengalvanometer nachweisen läßt, und welche reflektorisch die Einatmung hemmt. Ob ein ähnlicher Reflex unter normalen Umständen auch die Exspiration hemmt, ist noch strittig. Jedenfalls wird durch diese Selbststeuerung dafür gesorgt, daß bei der normalen Atmung immer ein bestimmter Blähungsgrad der Lunge auf der Höhe der Einatmung erreicht wird. Wenn nun durch die Einatmung von Phosgen die Alveolarwände der Lunge gereizt werden, so kommen dadurch auch die sensiblen Nervenendigungen der Vagusfasern in einen erhöhten Erregbarkeitszustand. Die Folge hiervon ist, daß der Hering-Breuersche Reflex schon leichter, d. h. bei einem geringeren Blähungsgrad der Lunge ausgelöst wird. Die erste Folge hiervon ist eine Verflachung der Atmung. Da nun mit dem Ende der Inspiration die Exspiration

Abb. 15. Atropin und Atmung. Versuch 155 a. **Katze 2,0 kg.**

Abb. 16. Atropin und Atmung. Versuch 127 c. **Katze 2,3 kg**

alsbald einsetzt, und da nach dem Schluß der Exspiration kein Grund für eine längere Atempause vorhanden ist, so wird sich hieraus weiter eine Beschleunigung der Atmung ergeben, die um so hochgradiger sein wird, je stärker die Erregbarkeitssteigerung der Vagusfasern und damit die Verflachung der Atmung ist.

Nachfolgende Zeichnung veranschaulicht den Atemtypus bei normalen und phosgenvergifteten Tieren (Abb. 17).

Aus dem Gesagten ergibt sich, daß die primäre Folge der Vergiftung die Verflachung der Atmung ist, und daß durch diese erst secundär die Beschleunigung ausgelöst wird. Damit steht im Einklang, daß die Beschleunigung in seltenen Fällen fehlen kann. Vor allem fand sich das einige Male bei der Atmung durch den Dreser-Jacobjschen Apparat, bei dem der, wenn auch geringe Atemwiderstand immer eine leichte Verlangsamung der Atmung zur Folge hat.

Abb. 17.
a - - - - a Reflektor. Inspirationshemmung bei normaler Vaguserregbarkeit. b + + + + b Reflektor. Inspirationshemmung bei abnormaler Vaguserregbarkeit.

Da die Verflachung und Beschleunigung der Atmung nach dem Gesagten also auf einer nervösen reflektorischen Ursache beruht, so ist es verständlich, daß sie durch Narkose sich beeinflussen läßt. Durch Äthernarkose wird die beschleunigte Phosgenatmung deutlich verlangsamt.

B. Die Rolle des Bronchialmuskelkrampfes bei der Phosgenvergiftung.

Im Anfang diese Abschnittes wurde darauf hingewiesen, daß die Veränderung der Atmung im Beginn der Vergiftung nicht durch mechanische Ursachen veranlaßt sein kann, weil zu diesem Zeitpunkt noch gröbere anatomische Veränderungen der Lunge fehlen. Jedoch muß hier noch eines Punktes gedacht werden, von dem besonders in der ersten Zeit des Gaskampfes viel die Rede war, nämlich eines Bronchialkrampfes. Man nahm an, daß durch die Einatmung reizender Gase ein Bronchialmuskelkrampf mit asthmaähnlicher Erschwerung der Atmung ausgelöst würde. Reflektorische Kontraktion der Bronchialmuskeln ist eine regelmäßige Folge von Einatmung größerer Konzentrationen der sog. irrespirablen Gase[1]). Der Reflex tritt zusammen mit anderen Schutzreflexen (Glottisschluß, Atemstillstand, Exspirationsstöße) auf. Diese Schutzreflexe sind von beschränkter Dauer, nach einiger Zeit findet trotzdem das Eindringen der schädlichen Gase in die Tiefe der Lunge statt.

[1]) Vergl. Magnus, „Ergebnisse der Physiologie", Bd. I, 2. S. 419. 1902.

Wie oben S. 65 mitgeteilt wurde, lehrt schon die einfache Beobachtung, daß bei der Einatmung von Phosgen in den verwendeten geringen Konzentrationen (10—200 mg im Kubikmeter) von diesen Schutzreflexen bei Katzen nichts zu sehen ist. Die Tiere atmen vielmehr ganz ruhig ohne Pause, ohne Verlangsamung, und die schädlichen Gase dringen bei ihnen von Anfang an ungehindert in die Luftwege ein.

Aus den oben (S. 74ff.) mitgeteilten Versuchen über die Wirkung des Atropins auf die Atmung ergibt sich, daß unmittelbar nach Beendigung der Vergiftung ein Bronchialmuskelkrampf jedenfalls nicht besteht.

Auf Abb. 16, S. 76 sieht man, daß unmittelbar nach der Einatmung von Phosgen (1200 ct) die Einspritzung von 0,4 mg Atropin pro Kilogramm die durch Phosgen verminderte Atemtiefe und gesteigerte Atemfrequenz vollständig unverändert läßt. Wäre ein Bronchialmuskelkrampf an den Atemänderungen in irgendeiner Weise ursächlich beteiligt, so müßte nach Behebung dieses Krampfes durch Atropin die Atemänderung zurückgehen. Das ist nicht der Fall. Ferner ergibt sich aus Kurve 15, S. 76, daß bei einem vorher atropinisierten Tier (0,5 mg pro Kilogramm Atropin) durch die Phosgenvergiftung (1500 ct) genau dieselben Änderungen der Atemfrequenz und Atemtiefe bewirkt werden wie bei Tieren, bei denen vorher die motorischen Vagusfasern in den Bronchialmuskeln nicht durch Atropin gelähmt worden sind. Hieraus ergibt sich also, daß nach Einatmung der verwendeten Phosgenkonzentrationen kein Bronchialmuskelkrampf eintritt, und daß die Phosgenvergiftung bei Tieren, bei denen das Zustandekommen eines Bronchialmuskelkrampfes vorher verhindert wird, in genau der gleichen Weise verläuft wie bei normalen Tieren.

Durch Atropin wird das Zustandekommen eines reflektorischen Bronchialmuskelkrampfes verhindert, weil die motorischen Nervenendigungen in der Bronchialmuskulatur durch das Gift gelähmt werden. Daß es bei der Einatmung von Phosgen in den genannten Verdünnungen auch nicht zu einer direkten krampfhaften Kontraktion der Bronchialmuskeln kommt (durch die Einwirkung des Giftes auf die Muskelfasern selber) ergibt sich aus Versuchen an der isolierten künstlich geatmeten und mit verdünntem Katzenblut durchbluteten Lunge[1]).

Einatmung von Phosgen in einer Konzentration von 200 mg im Kubikmeter läßt, wie Abb. 24 (S. 132) zeigt, die plethysmographisch aufgezeichneten Volumenschwankungen der künstlich geatmeten Lunge vollständig ungeändert. Träte ein Bronchialmuskelkrampf ein, so würde sich dieses in Verminderung der Lungenexkursionen deutlich machen müssen.

Erst die Einblasung höherer Konzentrationen führt in Ausnahme-

[1]) Die Technik dieser Versuche wird weiter unten Seite 126 beschrieben.

fällen zu einer geringen vorübergehenden Verengerung der Bronchien. Auf Abb. 25 (S. 134) sieht man diese Wirkung der Einblasung von 300 mg Phosgen im Kubikmeter. Eine ähnliche Verengerung der Bronchien trat bei derselben Lunge nach Einblasung von 400 mg im Kubikmeter ein, doch waren in einem anderen Versuch Phosgenkonzentrationen von 600 mg bis 800 mg im Kubikmeter, welche weit höher liegen, ohne jeden Einfluß auf die Weite der Bronchien (Abb. 26 auf S. 136).

Hieraus ergibt sich, daß die Einatmung niederer Phosgenkonzentrationen keinen direkten Einfluß auf die Weite der Bronchien ausübt, und daß erst höhere Konzentrationen (300—400 mg im Kubikmeter) eine schwache, vorübergehende und inkonstante Verengerung der Bronchien bewirken können.

Anders ist es bei Einatmung von konzentriertem Phosgendampf. Daß hierdurch die bekannten Schutzreflexe und damit auch der Bronchialmuskelkrampf ausgelöst werden, ergibt sich schon aus der Betrachtung von Tieren, welche unter einer Glasglocke reines Phosgen einatmen. Sie zeigen, wie unten S. 100 zu schildern sein wird, sofort heftige Veränderungen der Atmung, große Atemnot, vorübergehenden Atemstillstand, krampfhafte, ziehende Atmung. Auch an der isolierten Lunge, bei der also Reflexe ausgeschlossen sind, und es sich nur um eine direkte Beeinflussung der Bronchialwände handeln kann, ist nach Einblasung von reinem Phosgen ein Bronchialmuskelkrampf deutlich. Abb. 27 (S. 138) entstammt einem derartigen Versuch.

Phosgen ist ein Gas, bei dem die direkten Reizwirkungen auf die Schleimhäute besonders gering sind, und bei dem daher das Fehlen eines Bronchialmuskelkrampfes durchaus verständlich ist. Es ist wahrscheinlich, daß Gase mit stärkerer Reizwirkung schon in kleineren Konzentrationen einen reflektorischen Bronchialmuskelkrampf hervorrufen. Da aber das Krankheitsbild nach Einatmung dieser stärkeren Reizgase sich in grundsätzlich der gleichen Weise ausbildet wie nach Phosgen, so folgt, daß auch ein etwaiges Auftreten von Bronchialmuskelkrampf keinen entscheidenden Einfluß auf das Zustandekommen der Lungenveränderung und auf die klinischen Folgezustände ausübt.

Auch in der englischen, während des Krieges erschienenen Literatur ist von dem Bronchialmuskelkrampf die Rede. Schäfer[1]) gibt an, daß nach Einatmung von Chlor, selbst in hoher Konzentration ein Bronchialmuskelkrampf nicht eintritt. Trieb Schäfer Luft unter konstantem Druck in eine Lunge, aus der die Luft durch Nadelstichöffnungen entweichen konnte, so wurde die Geschwindigkeit des entweichenden Luftstromes selbst durch Zusatz von 20% Chlor zur Luft nicht vermindert, im Gegenteil eher beschleunigt. Im Gegensatz dazu konnten Symes und Golla[2]) an Katzen mit zerstörtem Gehirn ohne Narkose, die künst-

[1]) E. A. Schäfer, The immediate effects of inhalation of chlorine gas. Brit. med. journ., 1915. II. 4. August.

[2]) W. L. Symes und F. G. Golla, Brit. med. journ., 1915. II. Seite 12. Journ. of physiol., Bd. 49, Seite LV, 3. Juli 1915.

lich geatmet wurden, durch Einblasen von Bromdämpfen, deren Konzentration nicht angegeben wird und vermutlich sehr hoch war, Verengerung der Bronchien hervorrufen. In einer weiteren Mitteilung[1]) berichten Golla und Symes weiter über Versuche, in denen sie auch nach Chloreinatmung Bronchialmuskelkrampf eintreten sahen.

Zu dem gleichen Ergebnis kam Cow[2]) in Versuchen an Kaninchen, die mit großen Konzentrationen von Chlor oder Brom 15 Minuten lang vergiftet wurden. Je ein Tier eines Paares wurde nach der Vergiftung mit Atropin behandelt, während das andere zur Kontrolle unbehandelt blieb. Nach der Atropineinspritzung wurden die Atemexkursionen deutlich größer. Bei der Sektion fand sich bei den unbehandelten Kontrolltieren Blähung der Lunge, bei den Atropintieren kollabierte die Lunge. Die Versuche machen wahrscheinlich, daß die Einatmung der genannten hohen Chlor- und Bromkonzentrationen bei Kaninchen einen Bronchialmuskelkrampf bewirkt, der durch Atropin beseitigt wird.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß im Beginn der Phosgenvergiftung nach Einatmung geringer Konzentrationen ein Bronchialmuskelkrampf bei Katzen nicht eintritt, und daß daher auch alle gegen einen solchen gerichteten therapeutischen Maßnahmen als von vornherein zwecklos betrachtet werden müssen. Erst nach Einatmung höherer Konzentrationen kommt es teils reflektorisch, teils durch direkte Einwirkung auf die Bronchialwände[3]) zu vorübergehender Verengerung der Bronchien. Es ist möglich, daß Gase mit stärkerer direkter Reizwirkung als das Phosgen leichter einen vorübergehenden Bronchialmuskelkrampf veranlassen.

Wie schon oben erwähnt, wird auch die wesentliche Beteiligung eines Bronchialmuskelkrampfes an der Gaserkrankung dadurch ausgeschlossen, daß die Atmung nicht wie beim Asthma verlangsamt und vertieft mit verlängertem Exspirium, sondern verflacht und beschleunigt wird.

C. Veränderungen der Atmung im Ödemstadium.

Mit der Entwicklung des Lungenödems tritt ein neues ursächliches Moment für die Veränderung der Atmung ein, dessen Wirkungen sich zu den im vorigen Abschnitt erörterten hinzuaddieren müssen. Hierdurch ergeben sich ziemlich verwickelte Verhältnisse, deren Schilderung und Verständnis nicht einfach ist. Es erscheint daher zur Erleichterung der Darstellung zweckmäßig, zunächst einmal zu

[1]) Brit. med. journ. 1915. II. Seite 348.

[2]) D. V. Cow, The use of Atropin in the treatment of those suffering from the effects of irritant and other gases. (Pharmakologisches Institut Cambridge.) The Lancet 1915. I. 1157.

[3]) Die direkte Reizwirkung höherer Phosgenkonzentrationen auf die Auskleidung der tieferen Luftwege ergibt sich auch aus der Beobachtung, daß tracheotomierte Katzen während der Einatmung von etwa 5000 mg/cbm Phosgen in einem Teil der Fälle starke Unruhe, Atempausen usw. bekommen (Gildemeister und Heubner).

erörtern, welche Wirkung die Anfüllung der Lunge mit Flüssigkeit für sich allein haben muß, bei Lungen, welche vorher nicht mit Phosgeneinatmung in einen Reizzustand versetzt worden sind.

a) *Wirkung der Anfüllung mit Flüssigkeit auf die normale Lunge.*

Versuchsmethode: Die Katzen wurden in leichter Narkose aufgespannt und die Trachea freigelegt. In den späteren Versuchen wurde der Oesophagus aufgesucht und durchschnitten, das untere Ende abgebunden und versenkt, das obere Ende in die Halswunde eingenäht, um das Zurücklaufen von Flüssigkeit aus der Trachea in Mund und Speiseröhre kontrollieren zu können. Der Recurrensstamm muß dabei natürlich sorgfältig geschont werden. Das Tier wird dann mit erhöhtem Kopfende schräg aufgestellt, und in die Trachea durch eine feine Kanüle je 5 ccm physiologischer Kochsalzlösung eingespritzt. Jede Injektion dauert etwa $^1/_4$ Minute, sie kann nach einer Pause von 2 Minuten wiederholt werden. Im allgemeinen werden Injektionsmengen von 25 ccm pro kg in 10 Minuten vertragen. Doch haben wir auch größere Flüssigkeitsmengen ohne Schaden eingespritzt.

In den anfänglichen Versuchen wurde der Oesophagus nicht in die Halswunde eingenäht. Man kann unter diesen Umständen das Zurücktreten von Flüssigkeit aus der Trachea in die Mundhöhle leicht sehen, wenn man die Kehlkopfgegend von außen mit einer elektrischen Taschenlampe beleuchtet und in den geöffneten Mund hineinsieht. Es ist unter diesen Umständen nicht möglich, die zurücklaufende Flüssigkeitsmenge zu messen. Je nach dem Zweck des Versuches kann man die Einspritzung in tiefer Narkose vornehmen, oder nach der eigentlichen Operation das Tier aufwachen lassen und die Einspritzung ohne Narkose machen.

Neuere Versuche des einen von uns (L)[1]), welche an anderer Stelle veröffentlicht werden, haben ergeben, daß isotonische NaCl-Lösungen in der Lunge leicht resorbiert werden, und daß sich zur Erzeugung wirklichen Ödems hypertonische Lösungen eignen. Nach intratrachealer Einspritzung hypertonischer Glucoselösungen (5 ccm 10% oder 1 ccm 50%) kommt es bei Kaninchen zu beträchtlichem und länger dauerndem Lungenödem, so daß man auf diese Weise alle sekundären Folgen der reinen Flüssigkeitsfüllung der Lunge studieren kann[2]).

Wirkung des Flüssigkeitseinlaufs in die Lungen bei normalen Tieren.

1. Tafel II, Bild a und b, zeigt Röntgenaufnahmen einer normalen Katze vor und nach Flüssigkeitseinlauf in die Lunge (Aufnahme von Laqueur und A. Mayer). Im ganzen wurden 89 ccm bei einem Tier von 2,2 kg eingespritzt, doch lief ein Teil davon nach der Mundhöhle zurück. Der Vergleich dieser Bilder zeigt, daß als Wirkung im wesentlichen eine Verbreiterung des Brustkorbes eingetreten ist, während bei dem während der Photographie senkrecht gestellten Tier ein Tiefertreten des Zwerchfells nicht deutlich ist. Außerdem sind in

[1]) Laqueur, Münch. med. Woch. **43**, 1919 und Pflügers Archiv 1920.

[2]) Eine andere Methode zur Erzeugung von Lungenödem siehe bei Kraus, Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. **14**, 402. 1910.

den Lungenschatten fleckige, streifige Partien sichtbar, und unterhalb des Herzens macht sich eine streifige Zeichnung, wohl entsprechend dem Bronchialbaum, kenntlich.

Die Verteilung der Flüssigkeit in der Lunge ergibt sich aus Röntgenaufnahmen (Tafel III), wo bei einer Katze in die Trachea 36 ccm Wismutaufschwemmung eingespritzt wurde. Die Aufnahme a wurde direkt nach der Einspritzung bei schwerer Dyspnöe des Tieres, die Aufnahme b 4 Stunden später bei leichter bis mittlerer Dyspnöe gemacht. Man sieht, daß die eingespritzten Massen sich ziemlich gleichmäßig fleckförmig über die ganze Lunge verbreitet haben, nur die eine Spitze ist ziemlich frei geblieben. Werden die Tiere kurze Zeit nach der Einspritzung von Flüssigkeit in die Lunge getötet, so findet man eine Zunahme des Lungengewichtes, und auf dem Durchschnitt der Lungenlappen läßt sich deutlich Flüssigkeit aus dem Lungengewebe abpressen.

2. Unmittelbar nach der Einspritzung von größeren Mengen von Flüssigkeit in die Lungen sieht man, wenn die Tiere aus der Narkose erwacht sind, eine deutliche Dyspnöe verschiedener Stärke, welche sich gerade so äußert, wie bei den mit Phosgen vergifteten Tieren; stärkere Bewegungen der Flanken, Bewegungen des Jugulums und der Nasenflügel. Nach der bei der Phosgenvergiftung eingeführten Bezeichnungsweise handelt es sich gewöhnlich um Dyspnöe leichten bis mittleren Grades (beim Glucoseödem der Kaninchen hat der eine von uns (L.) auch schwere Dyspnöe beobachten können). Nach kürzerer oder längerer Zeit geht diese Dyspnöe allmählich zurück, je nachdem sich die Flüssigkeit in der Lunge verteilt und aus der Lunge ins Blut resorbiert wird. Die Dyspnöe kann dabei zu einer Zeit schon vollständig geschwunden sein, wo noch nachweislich Flüssigkeit in der Lunge vorhanden ist, und man bei der Sektion Gewichtszunahme der Lunge und auf dem Durchschnitt Flüssigkeitsaustritt feststellen kann. Es ist nicht möglich, genaue Zahlen dafür anzugeben, wieviel Flüssigkeit in der Lunge vorhanden ist, ohne daß deutliche Dyspnöe sich geltend macht, und nach wieviel Flüssigkeit leichte oder schwere Dyspnöe auftritt. Hier spielen individuelle Unterschiede offenbar eine beträchtliche Rolle, und vor allem, ob das Tier sich bewegt oder in Ruhe bleibt (s. u.).

Das Tier, von dem die Röntgenaufnahmen Tafel II, Bild a und b stammen, wog 2,2 kg und bekam zunächst 25 ccm physiologische Kochsalzlösung in die Trachea. Darauf nieste es, fraß und lief durchs Zimmer; danach wurden ihm noch 60 ccm in Zwischenräumen eingespritzt, worauf es stärkere Dyspnöe bekam, aber noch herumlaufen konnte. Danach wurde dann die Aufnahme Tafel II, Bild b gemacht. Die Menge der Flüssigkeit, welche wirklich in die Lunge eingelaufen war, ließ sich nicht feststellen, weil ein Teil davon in den Mund gelangte und verschluckt wurde. Bei der Sektion fand sich ein Lungengewicht von 25,4 g

pro kg. Die Gewichtszunahme der Lunge gegenüber der Norm betrug 39,5 g = 18 g pro kg.

Von 9 Tieren dieser Versuchsreihe trat bei 6 unmittelbar nach der Einspritzung deutlich objektive Dyspnöe, d. h. Verstärkung der Atembewegungen mit Beteiligung der respiratorischen Hilfsmuskeln ein. Bei 4 dieser Tiere war nach 3—4 Stunden Verstärkung der Atmung vorhanden.

3. Nach der Einspritzung von Flüssigkeit durch die Trachea in die Lunge kommt es zu einer deutlichen **Zunahme der Schwankungen des Pleuradrucks** bei der Atmung.

Bei diesen Versuchen wurden die Tiere in leichter Narkose in Rückenlage aufgebunden. In der rechten (seltener der linken) Brustseite wurde in der Höhe des Unterlappens eine mit seitlichem Ansatz versehene Troikart-Kanüle in einen Zwischenrippenraum eingestochen. Nach der Entfernung des Troikarts wurde der Hahn schnell geschlossen; das Seitenrohr stand mit einem Wassermanometer in Verbindung, die richtige Lage der Kanüle ließ sich an den freien Ausschlägen des Manometers bei der Atmung erkennen. In einigen Versuchen ließen wir das Tier danach aufwachen, in anderen wurde die Narkose während der Messung des Pleuradrucks fortgesetzt. Ein Unterschied in den Ergebnissen wurde hierdurch nicht hervorgerufen.

Abb. 18. Pleuradruck bei Einlauf in die Lunge.

Die Veränderungen des Pleuradruckes nach Einlauf von Flüssigkeit erkennt man aus Abb. 18 (Versuch 86a). Vor der Einspritzung wurde bei jeder Einatmung ein negativer Pleuradruck von durchschnittlich — 6,8 cm Wasser erreicht. Nach Einspritzung von 4 mal je 5 ccm Flüssigkeit nahm der negative inspiratorische Druck auf — 18 cm Wasser zu. Auf der Höhe der Exspiration war vor der Einspritzung der Druck etwa 0, nach der Einspritzung stieg er auf + 24 cm Wasser. Die Atemfrequenz betrug vor und nachher 32, dabei war deutlich objektive Dyspnöe vorhanden. Nach 3 Stunden bestand nur noch leichte Dyspnöe und eine Atemfrequenz von 60, nach 24 Stunden war das Tier fast normal (Atemfrequenz 40), nach 72 Stunden ganz normal (Atemfrequenz 15). Die Menge der injizierten Flüssigkeit war in diesen Versuchen so gewählt, daß das Lungengewicht pro Kilogramm von 7,5 auf etwa 15 g gestiegen sein mußte. In demselben Sinne fielen die übrigen Versuche aus, stets führte ein genügend großer Einlauf von Flüssigkeit in die Lunge zur Zunahme der respiratorischen Schwankungen des Pleuradruckes.

4. Die Atemfrequenz bleibt nach Flüssigkeitseinspritzung in die Lunge häufig ganz unverändert. Es war dies in 7 von 10 Versuchen der Fall. Beispielsweise betrug bei einer Katze die Atemfrequenz 28. Unmittelbar nach Einspritzung von 20 ccm Flüssigkeit war die Atemfrequenz 24; 8 Minuten später ebenfalls 24. Dabei war objektive Dyspnöe deutlich an den Bewegungen der Flanken, des Jugulums und der Nasenflügel zu erkennen. In einem Versuch wurden auch gleichzeitig Atemgröße und Atemtiefe mit dem Dreserschen Apparat gemessen. Es fand sich nach dem Erwachen aus der Narkose, daß Frequenz und Tiefe normal geblieben waren.

In einer Minderzahl der Fälle kommt es nach Einspritzung von Flüssigkeit zur Frequenzzunahme und Verflachung der Atmung. So sank z. B. in Versuch 108 nach Einlauf von 24 ccm pro Kilogramm Flüssigkeit in die Lunge die Atemtiefe von 22 auf 8—12 ccm, während die Atemfrequenz von 20—45 auf 68 in der Minute anstieg. Die Atemgröße blieb hierbei ziemlich ungeändert, während bei der Phosgenvergiftung, wie oben erwähnt, fast stets eine Abnahme der Atemgröße erfolgt. Eine derartige Änderung der Atmung ist jedoch bei Katzen keine notwendige Folge des Flüssigkeitseinlaufes, und wird nur in einer Minderzahl der Fälle beobachtet.

5. Zusammenfassend läßt sich also sagen, daß nach Einlauf von größeren Mengen von Flüssigkeit in die normale Lunge Verbreiterung des Thorax, fleckige Beschaffenheit der Lungenfelder auf dem Röntgenbilde, objektive Dyspnöe, d. h. Verstärkung der Atembewegungen mit Beteiligung der respiratorischen Hilfsmuskeln und eine Zunahme der Schwankungen des Pleuradruckes beobachtet wird.

b) Veränderung der Atmung im Ödemstadium der Phosgenvergiftung.

Genau dieselben Veränderungen finden sich nun auch im Ödemstadium der Phosgenvergiftung.

1. Ebenso wie nach Flüssigkeitseinlauf findet man auf der Höhe der Phosgenvergiftung im Röntgenbild deutliche Verbreiterung des Thorax und Trübung und fleckige Beschaffenheit der Lungenfelder. Auch hier ist bei senkrechter Stellung des Tieres während der Aufnahme ein Tiefstand des Zwerchfelles nicht nachweisbar. Auf Tafel II c—e sind diese Veränderungen gut zu erkennen, c ist die normale Aufnahme vor der Vergiftung, d wurde 14 Stunden nach der Vergiftung bei leichter bis mittlerer Dyspnöe, e nach 22 Stunden bei schwerer Dyspnöe aufgenommen. Gleich darauf wurde das Tier getötet, die Lunge zeigte das typische Phosgenbild und wog 20 g pro Kilogramm.

2. Mit dem Fortschreiten des Lungenödems entwickelt sich allmählich die auf S. 65 geschilderte objektive Dyspnöe mit immer stärker werdenden Bewegungen der Flanken, des Jugulums und der

Nase. Nach den Versuchen mit Flüssigkeitseinlauf ist dieses ursächlich auf die Entstehung des Lungenödems zurückzuführen. Die Atembewegungen werden dabei scheinbar größer, kräftiger und angestrengt. Es wird noch zu schildern sein, daß die Atemtiefe, gemessen an der Luftbewegung, trotzdem abnimmt, und daß die Verflachung der Atmung in diesem Stadium sogar häufig noch fortschreitet.

3. Auch im Ödemstadium der Phosgenvergiftung kommt es zu einer Zunahme der Schwankungen des Pleuradruckes. Die Messungen wurden teils in Narkose, teils bei wachen Tieren angestellt, ohne daß sich Unterschiede ergeben hätten. Die Versuchsergebnisse lassen sich folgendermaßen zusammenfassen:

Bei 13 normalen Tieren betrug der inspiratorische Pleuradruck im Mittel — 7,8 cm Wasser, der kleinste Mittelwert betrug bei einem Tier 4,0 (schwankend zwischen 3,8—4,4 cm), der größte Mittelwert 10,3 (schwankend zwischen 7,0 und 13,0 cm Wasser). Die Größe des Tieres ist ohne Einfluß auf den Pleuradruck.

Phosgenvergiftete Tiere ohne klinische Erscheinungen von Dyspnöe zeigen keine Veränderung des Pleuradruckes. Es wurden z. B. 3 Tiere zugleich mit 430 ct Phosgen vergiftet: nach $4^1/_2$ Stunden betrug der inspiratorische Pleuradruck bei ihnen — 6, — 6,5 und — 7 cm Wasser. Nur das zweite Tier zeigte gerade beginnende Dyspnöe.

Ist aber deutlich klinische Dyspnöe vorhanden, so wird auch der negative inspiratorische Pleuradruck gesteigert gefunden. Z. B. war von den genannten 3 Tieren nach 24 Stunden eines tot, eines hatte in extremis einen inspiratorischen Pleuradruck von — 13 cm, das dritte Tier hatte leichte bis mittlere Dyspnöe und einen Pleuradruck von — 28 cm. Bei letzterem war die Atemfrequenz von 46 auf 80 gestiegen.

Ein anderes Tier war mit 985 ct vergiftet, nach 30 Stunden hatte es mittlere Dyspnöe, eine Atemfrequenz von 100 und einen inspiratorischen Pleuradruck von — 25 cm Wasser. Nach 48 Stunden war es matt, zeigte mittlere Dyspnöe, eine Atemfrequenz von 110 und einen Pleuradruck von — 30 cm.

Im Durchschnitt von 12 Bestimmungen an 10 Tieren mit deutlicher Dyspnöe betrug der inspiratorische Pleuradruck — 17,2 cm Wasser (nur in einem einzigen Fall fand sich bei leichter bis mittlerer Dyspnöe ein nahezu normaler Druck von — 8,5 cm).

Auch der Pleuradruck auf der Höhe der Exspiration bei vergifteten dyspnoischen Tieren ist abnorm hoch. Bei normalen Tieren ist der exspiratorische Pleuradruck entweder schwach negativ oder gerade positiv, nicht über + 3 cm Wasser, bei Miauen + 7 cm Wasser. Bei vergifteten Tieren fanden sich dagegen expiratorische Pleuradrucke bis

+ 40 cm Wasser, meist + 18 bis + 20 cm Wasser. Selbst wenn man berücksichtigt, daß diese Werte vielleicht wegen Schleuderung des Wassermanometers etwas zu hoch liegen, ergibt sich daraus doch eine sehr hochgradige Zunahme des exspiratorischen Druckes.

Es werden also bei der Atmung nach Phosgenvergiftung in der Pleurahöhle geradezu enorme Druckdifferenzen zwischen In- und Exspiration gefunden als Zeichen der vermehrten Atemanstrengung. In der Norm beträgt die Differenz zwischen In- und Exspirationsdruck im Maximum 9 cm (bei Miauen 15 cm), dagegen steigt er bei der Phosgenvergiftung im Durchschnitt auf 36 cm, im Maximum selbst auf 48 cm Wasser.

4. Die Erklärung hierfür dürfte folgende sein: Die Größe des sog. negativen Druckes in der Pleura auf der Höhe der Inspiration ist das Maß der Kraft, mit der sich die Pleura parietalis von der Pleura pulmonalis abzuheben sucht. Folgt die Lunge den Bewegungen des Brustkorbes und Zwerchfelles ausgiebig und schnell, so bleibt der negative Druck auf der Höhe der Inspiration klein, und auch bei verstärkter Atmung normaler Tiere, z. B. nach Umherjagen wird im Experiment keine wesentliche Zunahme des inspiratorischen Pleuradrucks gefunden. Kann die Lunge aber den Bewegungen von Brustkorb und Zwerchfell nicht leicht folgen, so muß der negative inspiratorische Druck zunehmen. Nach den oben geschilderten Versuchen ist die Ursache der Zunahme des Pleuradruckes zu suchen in dem Volllaufen der Lunge mit Flüssigkeit bei Auftreten des Lungenödems. Die Lunge bekommt dadurch eine teigige Beschaffenheit und wird schwerer beweglich. Man kann direkt die herabgesetzte Elastizität beim Betasten fühlen. Nach der Öffnung des Brustkorbes bei der Sektion kollabiert die Lunge nicht. Alles dieses veranschaulicht die beeinträchtigte Bewegungsfähigkeit der Lunge. Dazu kommt noch das Auftreten von interstitiellem Ödem im Lungengewebe und die Füllung der Bronchen durch Exsudat, das aus den Alveolen ausgelaufen ist. Von besonders großer Bedeutung ist nach neueren Versuchen des einen von uns[1]) die Verstopfung der größeren Bronchien und der Trachea durch Schaum, welcher bei den heftigen Atembewegungen aus der Ödemflüssigkeit entsteht.

Werden statt Phosgen Gase mit stärkerer Reizwirkung eingeatmet, so kommt es auch zur Schwellung der Schleimhäute in den kleinsten Bronchien und damit zur weiteren Erschwerung der Atembewegungen.

Die Atemmuskeln müssen also, um Atembewegungen mit einer derartig schwerbeweglichen Lunge zu erzielen, sehr viel stärker bei der Inspiration „ziehen“ und bei der Exspiration „drücken“. Das äußert sich als objektive Dyspnöe, verstärkte Anstrengung der Atemmuskeln

[1]) Laqueur u. De Vries Reilingh, D. Arch. f. klin. Med. **131**, 310, 1920.

und der Hilfsmuskeln, welche aber bei der schweren Beweglichkeit der Lunge ihren Erfolg nicht vollständig erreichen. — Die Folge ist die abnorm große Schwankung des Pleuradruckes, die sich in beträchtlicher inspiratorischer Einziehung der Zwischenrippenräume, des Jugulums, der oberen Schlüsselbeingruben, als Flankenschlagen usw. darstellt.

5. Daß bei der Phosgenvergiftung die Lungenelastizität deutlich vermindert ist, ergibt sich auch aus Messungen des Dondersdruckes.

Zur Bestimmung dieses Druckes wird eine Kanüle endständig in die Luftröhre eingebunden, und diese mit einem Wassermanometer verbunden. Wird nun die Pleurahöhle beiderseits eröffnet, so fällt der Unterdruck auf der Außenfläche der Lunge fort und diese zieht sich entsprechend ihrer Elastizität zusammen. Das Ansteigen des Manometers dabei dient als Maß der Lungenelastizität. Die Messung muß stets sofort nach dem Tode bzw. der Tötung vorgenommen werden, nicht dagegen am totenstarren Tier, bei welchem die Lungenelastizität sich bereits geändert hat. Wir machten die Messungen bei noch schlagendem Herzen stets innerhalb der ersten halben Stunde.

Im ganzen wurden 16 Tiere untersucht. 8 „normale Tiere" hatten ein Lungengewicht von 8 g, höchstens 10 g pro Kilogramm, der Dondersdruck betrug 36 mm Wasser. 8 „Phosgentiere" hatten Lungengewichte von 20—40 g pro Kilogramm und starkes Lungenödem. Bei diesen betrug der Dondersdruck 26 mm Wasser, d. h. 72 % der Norm. Bei der Phosgenvergiftung findet man also eine beträchtliche Herabsetzung der Lungenelastizität, trotzdem man eigentlich höhere Druckwerte erwarten müßte, weil die Lunge ja durch das Ödem so viel stärker ausgedehnt wird.

6. Die bisher besprochenen Änderungen der Atmung sind, da sie mit den Ergebnissen des vorigen Abschnittes (Versuche mit Flüssigkeitseinlauf in die normale Lunge) übereinstimmen, auf das Auftreten des Lungenödems zu beziehen. Da nach Einlauf von Flüssigkeit in die Lunge die Atemfrequenz nicht notwendig steigt und die Atemtiefe nicht notwendig absinkt, so ist die Fortdauer der Beschleunigung und Verflachung der Atmung im zweiten Stadium der Phosgenerkrankung wenigstens nicht wesentlich durch das Ödem bedingt. Sie werden also auch in diesem Stadium auf die Erregung der normalen Lungenvagusäste bezogen werden müssen. Damit stimmt, daß, wie im vorigen Abschnitt gezeigt wurde, Beschleunigung und Verflachung der Atmung auch im Ödemstadium nach Vagotomie fehlen. Das ersieht man aus Abb. 13 (S. 74, Versuch 125). Bei diesem vagotomierten Tiere führt Phosgenvergiftung zu typischer Lungenerkrankung, Lungengewicht 32 g pro Kilogramm. Die Atemtiefe bleibt bis zum Ende der Vergiftung ungeändert. Es ist also trotz des Auftretens des Lungenödems die Atemtiefe normal geblieben, und die Störung vollständig kompensiert worden.

Bei erhaltenen Vagis muß nun aber im Ödemstadium die Füllung der Lunge mit Flüssigkeit den Zustand verschlimmern. Denn da hierdurch das Lungenvolumen auch im Zustand der Exspiration zunimmt, so wird schon bei einer geringeren Inspiration der Grad der Lungenblähung erreicht werden, bei dem der Hering-Breuersche Reflex eintritt, und die Inspiration durch Vaguserregung gehemmt wird. Eigentlich müßte, wenn keine weiteren Einflüsse hinzutreten, die Atmung überhaupt aufhören, wenn die Lunge mit Flüssigkeit so weit gefüllt ist, daß ihr Volumen (Blähungsgrad) in Exspirationsstellung so groß wird, als es der Inspirationsstellung vor der Flüssigkeitsfüllung entspricht. Das ist natürlich tatsächlich nicht der Fall, denn wenn die Atembewegung so weit abnimmt, daß die Lüftung darunter leidet, so kommt es zur Verschlechterung der Blutgase, Sauerstoffmangel oder Kohlensäurestauung im Blute. Hierdurch wird eine Erregung des Atemzentrums und eine Verstärkung der Atembewegungen bedingt. Nach den Anschauungen von Haldane[1]) wird durch stärkere Erregung des Atemzentrums die Schwelle für den Hering-Breuerschen Reflex erhöht, so daß also die Hemmung der Einatmung und der Beginn der Ausatmung jetzt erst bei einer stärkeren Blähung der Lunge erfolgt als bei normalem Erregungszustand des Atemzentrums. Auf diese Weise erfolgt eine Regulation der Atmung, durch welche immer noch trotz der verschlechterten Zustände der Ödemlunge eine mehr oder weniger ausgiebige Lüftung der Lunge und des Blutes erreicht wird. Zwischen dem Volllaufen der Lunge mit Flüssigkeit und der Kompensation durch zunehmende Erregung des Atemzentrums und der Atembewegungen kommt es gewissermaßen zu einem Wettlauf, bis schließlich die Lunge so weit mit Flüssigkeit gefüllt ist und so unbeweglich wird, daß auch die stärksten Anstrengungen der Atemmuskeln keine hinreichende Atmung mehr bewirken können. Es muß dann allmählich Erstickung und schließlich der Tod erfolgen.

Die in diesem Abschnitt geschilderten Veränderungen der Atembewegung betreffen also nur einen Teil des Problems der Atmung bei der Phosgenvergiftung. Als weiterer Faktor kommt hierzu die Beschaffenheit der Blutgase und ihr Einfluß auf das Atemzentrum. Es wird deshalb ein abschließendes Verständnis für die Veränderungen der Atmung erst nach Schilderung des Verhaltens der Blutgase möglich sein[2])

7. Allen Beobachtern von Gaskranken ist es aufgefallen, daß dieselben außerordentlich empfindlich gegen Muskelanstrengung sind. Zahlreich sind die Berichte aus dem Felde, nach denen Leute, die nach der Vergiftung gezwungen waren, längere Wegstrecken zu Fuß zurückzulegen oder im Schützengraben zu arbeiten, nach vorher

[1]) I. S. Haldane, The vagus regulation of breathing. Journ. of physiol. Bd. 50, XLI. 1916.

[2]) Siehe unten Seite 118.

anscheinend leichter Erkrankung die schwersten Symptome bekamen und unter heftiger Atemnot, Lungenödem usw. in kurzer Zeit zugrunde gingen. Dasselbe läßt sich im Tierversuch zeigen: Phosgenvergiftete Tiere sitzen gewöhnlich, auch wenn sie nur leichte Symptome zeigen, ganz ruhig im Käfig da und vermeiden jede Bewegung. Hetzt man ein solches Tier einige Male im Zimmer auf und ab, so sieht man, daß es eine starke Zunahme seiner Dyspnöe bekommt. Die Bewegungen von Flanke, Jugulum und Nase werden heftiger, der Allgemeinzustand verschlimmert sich, das Tier liegt häufig in Seitenlage da, wird cyanotisch, reißt bei jedem Atemzug das Maul auf und ringt heftig nach Luft. Besonders bemerkenswert ist, daß dieser Zustand lange Zeit andauert, und daß ein kurzes Umherjagen genügt, um ein Tier für $^1/_2$ Stunde und länger in schwerste Atemnot zu versetzen. Auch dauernde Verschlimmerung des Zustandes kann hierdurch bewirkt werden. Die Erklärung hierfür ist folgende. Wir wissen, daß durch Muskelarbeit der Gaswechsel (Sauerstoffaufnahme und Kohlensäurebildung) beträchtlich gesteigert wird. Bei Versuchen ergab sich, daß die Sauerstoffaufnahme eines erwachsenen Mannes bei völliger Körperruhe etwa 250 ccm pro Minute beträgt. Bei ruhigem Dasitzen ohne völlige Entspannung der Muskeln wurden 400 ccm O_2 verbraucht. Durch kräftige Arbeit an einem Tretrade stieg die Sauerstoffaufnahme auf durchschnittlich 1600 ccm O_2 und durch stärkste Muskelarbeit ließ sie sich sogar auf 2500 ccm steigern. Ähnliche Zahlen fanden neuerdings Krogh und Lindhard [1]). In ihren Versuchen betrug die Sauerstoffaufnahme beim Menschen in der Ruhe 220—340 ccm pro Minute, bei elektrischer Reizung der Beinmuskeln 1600 ccm, nach stärkster Arbeit am Ergometer konnte sie bis 2755 ccm steigen. Es wird also die Sauerstoffaufnahme beim Menschen durch Muskelarbeit bis auf das Zehnfache gesteigert. In derselben Größenordnung steigt die gebildete Kohlensäuremenge.

Nun ist es ohne weiteres verständlich, daß eine phosgenvergiftete Lunge, welche teilweise mit Flüssigkeit vollgelaufen ist, wohl noch imstande sein kann, unter Heranziehung der respiratorischen Hilfsmuskeln einen Ruhe-Gaswechsel von 250—400 ccm pro Minute zu leisten, und dabei den Gasgehalt des Blutes auf erträglicher Höhe zu halten. Sie wird aber sofort versagen müssen, wenn von ihr verlangt wird, in der Zeiteinheit die 5—10fache Sauerstoffmenge in den Körper hineinzubefördern, und entsprechend vermehrte Kohlensäuremengen auszuscheiden. Unter diesen Umständen muß es zur Atmungs-Insuffizienz kommen, zu starkem Sauerstoffmangel und zu Kohlensäurestauung im Blut. Die Folge ist heftige Dyspnöe und schädliche Folgezustände für die Kreislaufsorgane und das Zentralnervensystem. Es wird längere

[1]) A. Krogh und I. Lindhard, A comparison between voluntary and electrically induced muscular work in man. Journ. of physiol. 51, 182. 1917.

Zeit dauern, bis die erkrankte Lunge auch nach wiedereintretender Körperruhe diesen Zustand wieder beseitigt, und es ist begreiflich, daß dauernde Schädigungen, besonders des Herzens nach einem derartigen Zustande zurückbleiben. Nach neueren Versuchen von Laqueur (s. o. S. 81) kommt hierzu noch ein weiterer Faktor. Bei den durch Muskelarbeit verstärkten Atembewegungen, die bei Phosgenvergifteten besonders heftig werden, wird die Ödemflüssigkeit durch die Atemluft „zu Schaum geschlagen“ und dieser Schaum verstopft die größeren Bronchen und u. evtl. sogar die Trachea. Hierdurch wird ein starkes Atemhindernis bedingt, und es kann zu schneller Erstickung oder langdauernder schwerster Atemnot (Cyanose, Bewußtlosigkeit, Seitenlage, Maulaufreißen) kommen. (Nach Einlauf von Wismutaufschwemmung in die Lunge konnte man [Tafel III] sehen, daß anfangs bei schwerster Dyspnöe auf dem Röntgenbilde beide Hauptbronchen verstopft waren, später bei mittlerer Dyspnöe nur noch einer, und am folgenden Tage bei fehlender Dyspnöe die großen Bronchen frei waren, während überall in der Lunge noch ausgedehnte Wismutflecken zu sehen waren.) Die Schaumverstopfung der Bronchen nach Bewegung kann den plötzlichen Tod von Tieren veranlassen, deren Lungen weniger Ödem enthalten und leichter sind, als die Lungen von ruhig gehaltenen Kontrolltieren, welche nicht tödlich erkranken.

8. Auffallend ist der Gegensatz, der sich im Ödemstadium der Phosgenvergiftung zwischen der mit der Dreser-Jacobjschen Methode meßbaren Verflachung der Atmung und den angestrengten Atembewegungen darstellt, die auf den Beobachter den Eindruck von großen und tiefen Atemzügen machen. In Wirklichkeit sind letztere aber nur die vergeblichen Anstrengungen der Atemmuskeln und Hilfsmuskeln, die schwer bewegliche Lunge zu bewegen. Ein Teil der Muskelarbeit kommt gar nicht der Lungenbewegung zugute, sondern wird durch Einziehung der Flanken, der Intercostalräume, von Jugulum und Oberschlüsselbeingruben zunichte gemacht. Genaue graphische Registrierung der gesamten Atembewegungen ist technisch recht schwierig. Wir haben nachstehendes Verfahren gewählt, dessen Mängel uns bewußt sind.

Eine breite Recklinghausensche Blutdruckmanschette wurde der Katze, nicht zu eng anschließend, um Brustkorb und Oberbauchgegend geschnallt und dann bis zu einem Druck von 3 bis höchstens 10 ccm Wasser aufgeblasen. Die Manschette stand in Verbindung mit einem Wassermanometer, dessen Bewegungen durch einen empfindlichen Volumenschreiber auf dem Kymographion verzeichnet wurden. Die Atembewegungen ließen sich auf diese Weise gut aufzeichnen, während das Tier ruhig in Seitenlage gehalten wurde[1]).

[1]) Es ist nicht ausgeschlossen, daß die Tiere, welche den Druck der aufgeblasenen Manschette an ihrem Thorax spüren, überwiegend mit dem Zwerchfell atmen, dessen Bewegungen nicht mit registriert werden, doch standen uns die dazu nötigen Einrichtungen nicht zur Verfügung. Überhaupt ist die physiologische Technik in dieser Richtung noch wenig ausgebaut.

Die Registrierung ist sehr empfindlich, z. B. läßt sich die geringe Vertiefung der Atmung, welche durch Anlegen der Atemmaske des Dreserschen Apparates bewirkt wird, auf den Kurven gut erkennen. Ebenso konnten wir die Vergrößerung der Atemexkursionen bei Einatmung von Äther oder bei leichtem Zudrücken der Nase deutlich erkennen und aufzeichnen.

Wir haben die graphischen Versuche im Anfang unseres Studiums über die Atembewegungen angestellt, als wir, getäuscht durch den Augenschein, nach der Vergiftung noch eine Vertiefung der Atmung erwarteten. Die Kurven lehrten uns aber das Gegenteil. Abb. 19 (Versuch 42b) zeigt die Beschleunigung und Verflachung der Atmung nach einer Vergiftung mit 800 ct. Nach $4^1/_2$ Stunden ist die Veränderung bereits ausgesprochen, hochgradig nach $6^1/_2$ und 7 Stunden. Dasselbe sieht man auf Abb. 20 (Versuch 42a), wo die Beschleunigung und Verflachung nach $1^1/_2$ Stunden deutlich und nach $4^1/_2$ Stunden hochgradig ist.

Das Ergebnis der graphischen Registrierung entspricht also dem der Atemvolumenmessung mit dem Dreser-Jacobjschen Apparat und widerspricht dem Augenschein. Die Ursache dieses Gegensatzes ist bereits oben besprochen.

9. Es konnte also gezeigt werden, daß es gelingt, die mechanischen Veränderungen der Atmung bei der Phosgenvergiftung restlos zurückzuführen auf das Zusammenwirken: 1. der Übererregbarkeit der sensiblen Vagusäste in den Lungen (diese ist von Anfang der Vergiftung an vorhanden), 2. der Füllung der Lungen mit Ödemflüssigkeit (diese tritt erst im Laufe der Vergiftung allmählich ein).

10. Die mit Flüssigkeit gefüllte und in einzelnen Teilen durch vikariierendes Emphysem geblähte Lunge, die bei der Dyspnöe stark bewegt und gezerrt wird, an der wegen der großen Schwankungen des Pleuradruckes bei der Einatmung ein starker Zug und bei der Ausatmung Druck ausgeübt wird, zerreißt leicht. Infolgedessen sieht man im mikroskopischen Bilde Zerreißungen der Alveolarwände in den geblähten lufthaltigen Bezirken. Es ist daher begreiflich, daß es zum Austritt von Luft in das Lungengewebe kommt (interstitielles Emphysem).

Abb. 19. Versuch 42 b. 800 ct.

Wird der Luftaustritt in der Lunge stärker, so gelangen die Luftblasen durch das lockere Bindegewebe an der Lungenwurzel in das Mediastinum.

Häufig findet man bei Sektionen phosgenvergifteter Tiere nach Eröffnung des Brustkorbes das vordere Mediastinum und die Umgebung des Herzens mit reichlichen Luftblasen durchsetzt, so daß das ganze lockere Gewebe wie ein leichter Schaum aussieht. Auch das hintere Mediastinum kann ganz mit Luftblasen durchsetzt werden, die sich bis hinter die Aorta und die Speiseröhre erstrecken.

Auch beim Menschen kommt derartiges zur Beobachtung. Nun tritt bekanntlich bei der Sektion des Menschen infolge der Ablösung des Brustbeines Emphysem des vorderen Mediastinum als Kunstprodukt auf. Bei Phosgenleichen ließ sich aber in mehreren Fällen ausschließen, daß es sich um solche Kunstprodukte handelte, weil in einem Falle das Emphysem bereits vor dem Ablösen des Brustbeines gesehen wurde,

1 Std. vor der Vergiftung. $1^1/_2$ Std. nach der Vergiftung. Nach $4^1/_2$ Std.

Abb. 20. Versuch 42a. 800 ct.

und da sich in anderen Fällen außerdem Emphysem des hinteren Mediastinum bis zur Speiseröhre und Aorta fand.

Ein weiterer Beweis dafür, daß beim Menschen das Emphysem des Mediastinums bereits während des Lebens auftreten kann, liegt darin, daß in einer Reihe von Fällen von Gaserkrankung Hautemphysem in der Höhe der oberen Brustkorböffnung und am Halse beobachtet wurde. Dieses kann in seltenen Fällen sich auf die Haut der Arme und des ganzen Rumpfes ausbreiten.

Wenn die Lungenzerreißung nicht im Inneren, sondern an der Oberfläche erfolgt, so kommt es zum Austritt von Flüssigkeit in die Pleurahöhle. Man findet dann bei der Sektion die Brusthöhle mit klarer, eiweißreicher Flüssigkeit gefüllt, während der Pleuraüberzug glatt und spiegelnd ist und keine Zeichen von Pleuritis darbietet. Auch Pneumothorax wurde beobachtet.

Aus der mit Flüssigkeit stark gefüllten Phosgenlunge findet ein Abtransport von Flüssigkeit auf dem Lymphwege statt. Man findet daher bei der Sektion beim Menschen die Lymphwege auf der Lungenoberfläche häufig strotzend gefüllt und bis zu Federkieldicke erweitert. Im Tierversuch kann man die Resorption der Flüssigkeit durch die

Lymphbahnen entlang der großen Gefäße mikroskopisch nachweisen (s. o. S. 50).

11. Wie erwähnt, findet man bei der Sektion von phosgenvergifteten Katzen die Ödemlunge von hellroter Farbe mit zahlreichen eingestreuten dunkelblauroten Flecken, die entweder einzelnen Lungenläppchen entsprechen oder zu größeren Partien zusammenfließen (Tafel I, Abb. 3 und 4). Besonders ist die Hinter- und Unterwand der Unterlappen häufig in weiter Ausdehnung dunkel verfärbt. Wenn man nun eine solche Lunge aus der Leiche herausnimmt und sie mit Hilfe der künstlichen Atmung allmählich aufbläst, so sieht man die dunkeln Flecken nacheinander verschwinden, und an ihrer Stelle die hellrosa Farbe auftreten, welche vorher bereits in den übrigen Lungenbezirken zu sehen war. Daraus ist zu schließen, daß die dunkeln Flecken solchen Lungenbezirken entsprechen, welche vollständig mit Ödemflüssigkeit gefüllt und daher luftleer sind. Die hellrosa Partien dagegen enthalten außerdem noch Luft. Durch das Aufblasen wird auch Luft in die vorher nur mit Flüssigkeit gefüllten Bezirke eingepreßt und diese dadurch aufgehellt. Solange die Lunge während des Lebens vom Brustkorb umschlossen ist, wird durch diesen die Lunge daran gehindert, auch bei der stärksten Einatmung sich soweit zu entfalten, daß in alle mit Flüssigkeit gefüllten Bezirke Luft eindringen kann. Erst nach der Herausnahme aus dem Thorax ist das durch künstliches Aufblasen möglich.

12. Um stärkere objektive Erscheinungen zu machen, muß das Ödem in der Lunge schon ziemlich hochgradig sein. Seziert man phosgenvergiftete Katzen 24 Stunden nach der üblichen Vergiftung mit 500—1500 ct, so findet man auch bei Tieren, die klinisch nur geringe Symptome darbieten, ganz typische Phosgenlungen, vikariierendes Emphysem und Lungengewichte von 20—30 g statt 7,5 g pro Kilogramm. Verhältnismäßig starke Füllung der Lungen mit Ödemflüssigkeit braucht also noch keine starke objektive Dyspnöe zu bedingen. In diesem Punkte sind große individuelle Unterschiede vorhanden. Während einzelne Tiere schon bei Lungengewichten von 22 und 25 g pro Kilogramm starben, hatten andere bei diesem Gewicht keine oder nur ganz leichte Dyspnöe und starben erst bei Lungengewichten von über 40 g. Daß für diese Unterschiede zum Teil die Verstopfung der großen Luftwege durch Schaum verantwortlich zu machen ist, wurde oben auseinandergesetzt.

Zur Veranschaulichung der Tatsache, daß die Lunge in einem erheblichen Grade angefüllt sein kann ohne starke Dyspnöe zu zeigen, mögen die Röntgenaufnahmen Tafel III *a*—*c* (Versuch 139) dienen. Dem Tier wurde in Narkose 36 ccm 8 proz. Wismutcarbonat-Aufschwemmung im Laufe von 16 Minuten in die Trachea eingespritzt; es erfolgte starke Dyspnöe. Das sofort aufgenommene Bild *a* zeigt die diffuse Verteilung

der Wismutaufschwemmung durch die ganze Lunge, nur die eine Spitze ist ziemlich frei, und beiderseits enthält je ein großer absteigender Bronchus Wismutmasse. Das Tier hatte schwere Dyspnöe. Nach 2 Stunden (Abb. *b*) war nur noch leichte bis mittlere Dyspnöe vorhanden. Das Röntgenbild zeigt diffuse fleckige Trübung der ganzen Lunge und starke Erweiterung des Thorax; nur in einem Bronchus ist noch die Wismutfüllung sichtbar. Abends war das Tier äußerlich normal. Am folgenden Morgen konnten selbst Tierärzte nichts Abnormes an dem Tiere feststellen. Bild *c* zeigt aber trotzdem noch die diffuse fleckige Füllung der ganzen Lunge. Drei folgende Aufnahmen nach 2, 6 und 16 Tagen zeigten im wesentlichen dasselbe Bild, trotzdem das Tier dauernd normale Atmung hatte. Die Katze starb nach 23 Tagen, nachdem sie die zwei letzten Tage nicht gefressen hatte. Die Sektion ergab eine vergrößerte Lunge, die in allen Teilen, besonders am Hilus, gesprenkelt war und zahllose, gelbweiße, stecknadelkopf- bis linsengroße, körnig anzufassende Wismutherde enthielt; Lungenödem fehlte. Als Todesursache ergab sich allgemeine Wismutvergiftung: zahlreiche Blutungen innerer Organe, hämorrhagische Nephritis, Wismutausscheidung auf die Darmschleimhaut.

Also können erhebliche Lungenfüllungen bestehen ohne starke klinische Erscheinungen. Daher ist auch bei Menschen bis zu einem gewissen Grade Lungenödem möglich ohne stark ausgesprochene Dyspnöe. Das ist wichtig für die Beurteilung von Fällen bei gaskranken Menschen, die angeblich ohne nachweisbares Lungenödem Herzerscheinungen bekommen. Wir vermuten, daß es sich hier um eine Täuschung handelt, und daß vorhandenes Lungenödem dem untersuchenden Arzte mangels objektiver Dyspnöe entgangen ist.

III. Zusammenfassung.

Die in diesem Abschnitt geschilderten Beobachtungen lassen sich folgendermaßen zusammenfassen:

Nach der Vergiftung mit niederen Phosgenkonzentrationen kommt es sofort zu einer beträchtlichen Verflachung der Atmung, welche dabei allmählich immer frequenter wird. Das beruht auf der Erregbarkeitssteigerung der sensiblen Vagusendigungen in der Lunge, infolge wovon die Inspiration früher gehemmt und die Expiration vorzeitig eingeleitet wird.

Ein Bronchialmuskelkrampf spielt in der Pathologie der Phosgenerkrankung nach Einatmung niederer Konzentrationen keine irgendwie erhebliche Rolle.

Mit dem allmählichen Eintreten des Lungenödems gesellen sich

hierzu die Folgen der Flüssigkeitsfüllung der Lunge. Es kommt zur Volumenzunahme der Lunge, welche eine beträchtliche Verminderung ihrer Elastizität erleidet, die als Abnahme des Dondersdruckes gemessen werden kann. Um die immer starrer werdende Lunge zu bewegen, müssen infolgedessen die Atem- und Hilfsmuskeln eine hochgradige Mehrarbeit leisten, welche als objektive Dyspnöe sichtbar wird. Die Druckschwankungen in der Pleurahöhle bei der In- und Expiration werden dabei stark gesteigert. Gleichzeitig nimmt infolge der fortdauernden Erregbarkeitssteigerung der sensiblen Vagusäste die Beschleunigung und Verflachung der Atmung weiter zu, trotzdem die starke Anstrengung der Atemmuskeln eine erhöhte Lungenventilation vortäuscht. Verschlechterung des Gasgehaltes des Blutes löst eine immer weitergehende Anstrengung der Atemmuskeln aus. Die Flüssigkeitsfüllung der Lunge muß aber bereits einen gewissen Grad erreicht haben, um die genannten Veränderungen der Atmung hervorzurufen.

Es gelingt also die Veränderungen der Atmung bei der Phosgenvergiftung zurückzuführen:

1. Auf die Erregbarkeitssteigerung der Lungenvagusäste,
2. auf die Flüssigkeitsfüllung der Lungen.

Das Verhalten der Körpertemperatur.

Während beim Menschen, wie oben geschildert, häufig Temperatursteigerungen beobachtet werden, tritt bei der Katze von Anfang an eine Abnahme der Körperwärme ein. Die Normaltemperatur schwankt bei der Katze zwischen 38° und 39,6°. Im Anfang sinkt die Körperwärme langsam, je nach der Schwere der Vergiftung kann sie schließlich sehr niedrige Werte erreichen. Auf Abb. 8 (S. 67) sieht man, daß bei einer Katze nach Vergiftung mit 632 ct die Körperwärme in den ersten Stunden von 38,1° auf 37,4°, dann über Nacht auf unter 35° fällt und sich dann allmählich wieder hebt, um am dritten Tage mit Besserung der Dyspnöe und Absinken des Hämoglobingehaltes wieder zur Norm zurückzukehren. Überhaupt ist der Grad der Temperatursenkung ein guter Maßstab für die Schwere der Vergiftung. In dem Versuch, den Abb. 7 (S. 67) darstellt, betrug sie kurz vor dem Tode 35,1°, doch wurden sogar Temperaturabfälle bis auf 27° und 25° beobachtet.

Nur an sehr heißen Tagen, bei denen auch die Temperatur normaler Katzen stieg, wurde bei den vergifteten Tieren anfänglich Temperatursteigerung wie auf Abb. 7 beobachtet, doch ging diese niemals höher als bei unvergifteten Tieren und ist daher nicht als eine Wirkung der Vergiftung zu betrachten.

In Ausnahmefällen ist auch beim Menschen gesehen worden, daß die Körpertemperatur nach der Gasvergiftung unternormal war.

Der Unterschied im Verhalten der Körperwärme bei Katzen und

Menschen beruht höchstwahrscheinlich auf der Körpergröße. Kleine Tiere haben eine im Verhältnis zur Körpermasse sehr viel größere Oberfläche als große Tiere. Infolgedessen ist auch sonst beobachtet worden, daß auf einen bestimmten Eingriff große Tiere Temperatursteigerungen, kleine dagegen Senkungen bekommen. Z. B. ist das nach fiebersteigernden Mitteln bei Meerschweinchen im Gegensatz zu Kaninchen der Fall (Schut[1])).

Die Veränderungen des Blutes bei der Phosgenvergiftung.

Wenn das Phosgen bei der Einatmung die Alveolarwände der Lunge durchdringt und dort seine schädliche Wirkung entfaltet hat, so gelangt es ins Blut. Es fragt sich also, welche Veränderungen das Blut beim Zusammentreffen mit Phosgen in verschiedenen Konzentrationen erleidet, und wie andererseits das Phosgen beim Berühren mit Blut verändert wird.

Leitet man Phosgen in Konzentrationen, wie sie bei den Vergiftungsversuchen bei Katzen benutzt werden, durch Blut, so sieht man an diesem gar keine Veränderungen auftreten. Die zu der Vergiftung von Tieren benutzten Konzentrationen schwankten zwischen 20—200 mg im Kubikmeter. Auch wenn man sehr viel höhere Konzentrationen, 2000, 4000, 8000, ja selbst 16 000 mg im Kubikmeter mehrere Minuten lang in langsamem Strom durch Blut leitet, so kann man in diesem keine Veränderungen wahrnehmen. Das Spektrum des Oxyhämoglobins bleibt unverändert. Die Reaktion des Blutes gegen Lackmuspapier ändert sich nicht, das Sauerstoffaufnahmevermögen des Blutes bleibt normal. Andererseits ist Blut, durch das Phosgen-Luftgemische geleitet wurden, in normaler Weise reduzierbar, wie durch Versuche mit Schwefel-Ammonium festgestellt wurde. Der Blutfarbstoff kann also den an ihn gebundenen Sauerstoff in unveränderter Weise abgeben.

Bei einem derartigen Durchleitungsversuche ist aber folgendes auffallend: Das Phosgen hat auch in starker Verdünnung einen sehr unangenehmen, stechend süßlichen Geruch. Nach dem Durchleiten durch Blut beobachtet man aber, daß der Geruch ganz oder fast ganz verschwindet, und daß auch das Blut selber geruchlos bleibt. Das Absorptionsvermögen des Blutes für Phosgen ist ein sehr hohes:

35 ccm	Blut absorbierten	aus	27 l	durchgeleiteter	Luft	mit	2,7 mg	Phosgen	84 %
50 ccm	„	„	30 l	„	„	„	3,75 mg	„	98,0%
40 ccm	„	„	18 l	„	„	„	1,62 mg	„	über 75 %
80 ccm	„	„	20 l	„	„	„	9,96 mg	„	96,3%

des durchgeleiteten Phosgens.

[1]) H. Schut, Hyperthermie durch Tetrahydro-β-naphthylaminvergiftung. Archives internat. de Pharmacodynamie. Bd. 24, S. 153 und 447 1914/18.

In diesen Versuchen wurde der Phosgengehalt der durchgeleiteten Luft vor und hinter dem Blute analytisch bestimmt. Die Konzentrationen der durchgeleiteten Gemische waren bis zu 10 mal größer als sie zu den Vergiftungen von Katzen benutzt wurden. Das Blut absorbierte hieraus bis zu 98% des durchgeleiteten Phosgens. Es besitzt also ein sehr hohes Aufnahmevermögen für das giftige Gas.

Phosgen bildet sich unter Einwirkung des Lichtes in einem Gemisch von Kohlenoxyd und Chlor. In Analogie hierzu ist von einzelnen älteren Beobachtern angenommen worden, daß bei Berührung mit Blut und ähnlichen Flüssigkeiten das Phosgen sich unter Bildung von Kohlenoxyd zersetzt, und daß daher die Ursache des Phosgentodes eine CO-Vergiftung sei. Schumburg[1]) gibt an, daß beim Durchleiten von Phosgen durch Blut CO-Hämoglobin entstehe und auch bei Kobert[2]) findet sich die Angabe, daß Phosgen nach Thümmel[3]) alle giftigen Eigenschaften des Kohlenoxyds besitzt, nur daß es außerdem noch lokal reizend auf Schleimhäute wirke.

Bei den zahlreichen mit Phosgen getöteten Katzen hat sich bei der Sektion niemals die charakteristische kirschrote Färbung von Blut an den Organen gezeigt, wie sie für CO-Vergiftung kennzeichnend ist. Ebenso ist im Felde das Blut nach Gasvergiftung spektroskopisch normal gefunden worden. Dasselbe fand Roos[4]) in einem tödlich verlaufenen Fall gewerblicher Phosgenvergiftung. Nach der bisher gegebenen Schilderung der Phosgenvergiftung ist es auch fast ausgeschlossen, daß dabei die Bildung von CO irgendwie eine bedeutende Rolle spielt.

Das wird bestätigt durch eine einfache quantitative Überlegung. Bei der enormen Giftigkeit des Phosgens sind schon so kleine Mengen tödlich, daß die aus ihnen eventuell entstehenden Mengen CO unmöglich giftig wirken können. Nimmt man an, daß eine Katze von 2 kg 1 l Luft in der Minute atmet, so kann sie bei 20 Minuten langer tödlicher Vergiftung mit 25 mg Phosgen im cbm im ganzen 0,5 mg = 0,125 ccm Phosgen geatmet haben. Daraus können höchstens 0,125 ccm CO entstehen. Zur tödlichen Vergiftung einer Katze von 2 kg sind aber mehr als 19 ccm CO erforderlich, also 152 mal mehr als aus einer einfach tödlichen Phosgenmenge überhaupt entstehen kann. Es ist also ganz ausgeschlossen, daß der Tod bei der Phosgenvergiftung durch CO-Wirkung zustande kommt.

Um diese Frage endgültig zu entscheiden, wurden 5 Katzen mit der dreifach tödlichen Dosis vergiftet (150 mg Phosgen im cbm 10 Minuten lang, ct = 1500) und je eines der Tiere nach $1^1/_2$, 2, 4, 7 und 12 Stunden getötet. Das sofort entnommene Blut wurde in 1 proz. Lösung mit den zur Zeit feinsten chemischen Reaktionen (Kupfersulfatprobe und Tanninprobe), welche empfindlicher sind als die Spektroskopie, auf Kohlenoxyd untersucht. Das Ergebnis war in allen Fällen rein negativ. Es ist also mit Sicherheit festgestellt, daß bei tödlicher Phosgenvergiftung keine nachweisbaren Mengen CO auftreten.

Es wird unten zu zeigen sein, daß bei der Berührung des Phosgens ($CO\,Cl_2$) mit wässerigen Flüssigkeiten und mit Blut überhaupt keine Abspaltung von Kohlenoxyd erfolgt, sondern die Zersetzung des Phosgens in anderer Weise eintritt.

---

[1]) Schumburg, Hygienische Rundschau 8, 92. 1898.

[2]) Kobert, Intoxikationen. 1. Auflage, Seite 538. 1893.

[3]) Thümmel, Realencyklopädie der Pharmacie. 3, 82. 1887.

[4]) A. Roos, Vierteljahresschr. f. gerichtl. Med. u. öffentl. Sanitätswesen. III. 48, 67. 1914.

Schumburg hat allerdings angegeben, daß bei einem Versuche an Mäusen CO im Blute nachweisbar gewesen sei. Er hat aber unter einer Glocke Chloroform über Gaslicht geleitet, wobei sich Phosgen bildet, und hat dabei die Tiere sterben sehen. Es ist sehr wahrscheinlich, daß das CO in diesem Fall nicht dem Phosgen, sondern der bei ungenügender Sauerstoffzufuhr brennenden Gasflamme entstammte.

Wenn sich also einmal bei einem Gaskranken während des Lebens oder bei der Sektion Kohlenoxyd im Blute findet, so darf daraus nicht geschlossen werden, daß das CO durch Zersetzung des Phosgens entstanden ist, sondern daß der Kranke außer seiner Gaserkrankung noch aus irgendeiner Quelle Kohlenoxyd eingeatmet hat.

Ebensowenig wie CO-Hämoglobin findet sich nach dem Durchleiten von Phosgen durch Blut Met-Hämoglobin. Auch während des Lebens Phosgenvergifteter läßt sich kein Met-Hämoglobin im Blut nachweisen. Ebensowenig lassen sich Zeichen für Blutzerfall bei phosgenvergifteten Tieren finden. Heitzmann konnte in dem oben S. 37f. beschriebenen Reihenversuch in Leber und Milz der nach 4 und 6 Tagen getöteten Tiere keine Hämosiderinablagerung nachweisen, auch nicht bei einer anderen, zweimal mit Phosgen vergifteten Katze.

Während beim Einleiten von verdünnten Phosgen-Luftgemischen in Blut dieses nicht nachweislich verändert wird, ergibt sich ein ganz anderes Resultat, wenn reines, unverdünntes Phosgen mit Blut in Berührung kommt. Es tritt sofort bei den ersten Gasblasen braune Verfärbung des Blutes auf unter Ausfällung einer braunen schmierigen Masse, gerade wie wenn man starke Säure in Blut gießt. Bei der Prüfung mit Lackmuspapier zeigt sich stark saure Reaktion. Auch hierbei bleibt das Blut geruchlos, trotzdem sehr große Mengen von Phosgen zur Einwirkung gekommen sind, zum Beweis, daß eine vollständige Zersetzung — oder Bindung — eingetreten ist.

Die spektroskopische Untersuchung des braunen Blutfarbstoffes zeigt, daß es sich um Hämatin handelt. Es tritt das wenig charakteristische Spektrum desselben auf, welches nach Alkalizusatz und Zufügen von Schwefelammonium in das charakteristische zweistreifige Spektrum des Hämochromogens übergeht.

Der Vorgang ist leicht verständlich. Phosgen zersetzt sich in Gegenwart von Wasser in Kohlensäure und Salzsäure nach der Formel:

$$CO\,Cl_2 + H_2O = CO_2 + 2\,H\,Cl.$$

Die gebildete Salzsäure ist die Ursache der Hämatinbildung.

Auch Versuche von anderer Seite zeigten, daß Phosgen mit lebenden Geweben unter Bildung von Salzsäure reagiert. Flury teilte mit, daß nach Einleiten von Phosgen unter die Haut dort Säureverätzungen und Hämatinbildung auftritt. Impens berichtet, daß nach Einatmung hoher Phosgenkonzentrationen Hämatinbildung in den Lungengefäßen gesehen worden ist. Aschoff sah beim Menschen nach Einatmung großer Mengen von Giftgas in den Lungen herdförmige Veränderungen auftreten, genau so wie sie bei Einwirkung von Säure hervorgerufen werden. Aschoff und Impens berichten, daß sie nach Einspritzung

von Phosgen-Paraffinlösungen in die Bauchhöhle Säureverätzung des Bauchfelles und der Därme gesehen haben.

Heubner, Gildemeister und Ricker (s. bei Ricker a. a. O.) haben bei direktem Aufblasen von schätzungsweise 25% Phosgen auf das bloßgelegte Kaninchenpankreas die Säureverätzung des Gewebes direkt mikroskopisch beobachten können, während etwa 1proz. Phosgen keine Säuerung des Gewebes mehr bewirkt.

In der vorhergehenden Abhandlung ist die Zersetzung des Phosgens durch Wasser und Serum von Rona, auf Grund genauer Messungen beschrieben und dabei auch die außerordentlich schnelle Spaltung und Säurebildung festgestellt worden (s. o. S. 17). Rona konnte aber weiter die wichtige Feststellung machen, daß eine Reihe von anderen Gasen und flüchtigen Stoffen, welche nach der Einatmung auf die Lunge schädigend wirken, beim Zusammentreffen mit wässerigen Flüssigkeiten keine Säure abspalten.

Das Auftreten von Salzsäure bei der Berührung von Phosgen mit tierischen Geweben erscheint demnach sichergestellt. Das sehr reaktionsfähige Gas kann aber beim Zusammentreffen mit anderen chemischen Verbindungen, welche OH-Gruppen oder NH_2-Gruppen enthalten, Anlaß zur Bildung noch anderer Verbindungen, z. B. Chlorkohlensäure, Harnstoffchlorid, Harnstoff, Urethan und anderen geben. Besonders beim Zusammentreffen vom Phosgen mit Eiweißkörpern sind derartige Umsetzungen möglich. Ob diesen eine Bedeutung beim Zustandekommen der Phosgenvergiftung zukommt, ist von vornherein nicht auszuschließen.

Um die Frage zu entscheiden, ob bei der Berührung des Phosgens mit Blut noch andere hochgiftige Verbindungen entstehen, welche die Phosgenerkrankung beeinflussen können, wurden in einer Reihe von Versuchen Phosgen-Luftgemische von einer Konzentration bis zur 10fachen der bei den Vergiftungsversuchen verwandten, durch Blut geleitet und durch Analyse der austretenden Luft die im Blute absorbierte Phosgenmenge ermittelt. Solches Blut, welches in einem Versuch die einfache, in einem zweiten Versuch die 5fache, in einem dritten Versuch die 21fach tödliche Dosis von Phosgen absorbiert hatte, wurde normalen Katzen intravenös eingespritzt. Die Tiere blieben ausnahmslos gesund und zeigten nicht die mindesten krankhaften Veränderungen. Hieraus ergibt sich, daß auch die vielfach tödliche Phosgenmenge vom Blut zersetzt wird, und daß dabei keine giftigen Umsetzungsprodukte entstehen, welche eine Erkrankung der Tiere veranlassen könnten.

Akute Vergiftung mit starken Phosgenkonzentrationen.

Nunmehr sind wir zum Verständnis der Vorgänge nach Einatmung konzentrierten Phosgens vorbereitet. Wie bereits erwähnt, hat Ein-

atmung von unverdünntem, bzw. hochkonzentriertem Phosgen den sofortigen Tod zur Folge. Den Verlauf einer derartigen Vergiftung veranschaulicht folgendes Protokoll:

Versuch 61. 3. XI. 16. Katze 2,5 kg.

3^h 22′. Die Katze wird unter dem Abzug in eine Gasglocke gesetzt, in welche direkt aus der Bombe unverdünntes Phosgen eingeleitet wird.

3^h $22^1/_2$′. Augenkneifen, Speichelsekretion, Unruhe.

3^h 23′. Starke Unruhe, Fluchtversuch.

3^h 24′. Heftige Dyspnöe, Maulaufreißen, langsame ziehende Atmung.

3^h 25′. Überschlägt sich, höchste Angst.

3^h 26′. Erstickungssymptome. Harnentleerung, Sträuben der Schwanzhaare.

3^h 27′. Tod (nach 5 Minuten).

Die sofort vorgenommene Sektion ergab: Bindehaut und Hornhaut sind im Bereiche der Lidspalte deutlich getrübt; unterhalb der Augenlider dagegen klar. Blaues Lackmuspapier wird im Bindehautsack deutlich gerötet. Ebenso ist der Schleim im Munde und auf der Zunge stark sauer. Die Schleimhaut der Zunge ist ebenfalls trüb und reagiert sauer, desgleichen die Tracheal- und Bronchialschleimhaut. Die Lunge ist sehr wenig gebläht. Bis auf wenige hellrote Stellen ist sie braun verfärbt (Hämatinbildung). Auch auf dem Durchschnitt ist sie vollständig braun und trocken, wie gekocht. Kein Ödem. In den durchschnittenen Lungengefäßen ist braunschwarzes Blut. Lungengewicht 12,5 g pro kg (also kaum erhöht). Die Lunge reagiert auf dem Durchschnitt überall stark sauer. Auch die Lungenpleura reagiert deutlich sauer. Die Pleura parietalis ist leicht trübe, aber nicht deutlich sauer. Das Blut in den anderen Körperteilen außer der Lunge hat normale Farbe und reagiert nicht sauer. Auch die übrigen Organe sehen normal aus. Herz- und Bauchorgane normal, Hirn geruchlos ohne Blutungen, Nierenmark rein weiß.

In einem anderen ebenso angestellten Versuch dauerte es 28 Minuten, bis das Tier unter den heftigsten Erstickungssymptomen, Cyanose, Maulaufreißen, Krampf zugrunde ging. Der Sektionsbefund war der gleiche. Auf dem Durchschnitt der braunen, trockenen, wie gekocht aussehenden Lunge ließ sich keine Ödemflüssigkeit abpressen. Tracheal- und Bronchialschleimhaut waren deutlich gerötet, von schwach saurer Reaktion. Trachealschleimhaut leicht grau belegt. Auch hier waren die übrigen Organe vollständig normal.

Bei der Maus verläuft diese akute Erkrankung noch schneller als bei der Katze. Der Tod tritt in 30—60 Sekunden ein. Das Sektionsbild ist das gleiche:

In einem Versuch (Nr. 220, S. 137) wurde die isolierte, am Durchblutungsapparat mit unverdünntem, normalem Katzenblut durchblutete und künstlich geatmete Lunge durch Einblasen von unverdünntem Phosgen vergiftet. Zu diesem Zwecke wurde eine 5 l haltende Flasche mit reinem Phosgen gefüllt und in den Weg der künstlichen Atmung eingeschaltet. Man konnte nun sehen, daß sofort nach dem Eindringen der ersten Phosgenmengen sich die Lunge an der Oberfläche fleckig bräunte, während gleichzeitig ein starker Bronchialmuskelkrampf auftrat und zur Abnahme der Atmungsexkursionen führte und die Durchblutung der Lunge stark abnahm. Auch bei Fortsetzung der Phosgeneinblasung blieben einzelne Lungenpartien rot gefärbt, weil infolge des Bronchialmuskel-

krampfes das Eindringen des Gases in diese Bezirke verhindert wurde. Der Versuch wurde nach 10 Minuten abgebrochen. Das Blut im Apparat reagierte nicht sauer und zeigte normal rote Farbe. Die Lunge war in sämtlichen Lappen fleckig gebräunt. Die braunen Stellen fühlten sich überall derb an. Die roten Lungenpartien reagierten nicht sauer, die gebräunten dagegen deutlich sauer.

Lungengewicht 11,7 g pro kg. Auf dem Durchschnitt kein Ödem. Auf der Schnittfläche sind deutlich die braunen Flecken sichtbar. Trachealschleimhaut verätzt mit grauen Belägen, ebenso die Bronchialschleimhaut. Beide reagieren deutlich sauer.

Abb. 1 auf Tafel IV gibt ein derartiges Sektionsbild wieder.

Eine Katze von 3 kg atmete 5 Minuten im Strömungsapparat Luft mit 1% Phosgen ein und bekam dabei Dyspnöe. Dann wurde die Konzentration auf 5% erhöht. Das Tier bekam Krämpfe und war nach 11 Minuten tot. Lungengewicht 15 pro kg. Lunge zeigt stark vermehrte Konsistenz, ist größtenteils schokoladenbraun, nur Teile der Ränder der Lappen sind von normaler Konsistenz und hochrot.

Auf der Abbildung erkennt man, daß die Lunge nach der Eröffnung des Thorax nicht völlig kollabiert ist, sie ist infolge Blähung (nicht Ödem) in teilweiser Inspirationsstellung stehengeblieben. Sehr auffallend ist die Braunfärbung durch Hämatinbildung, welche sich ausschließlich auf die Lunge beschränkt, während Herz, Brustwand und Zwerchfell normale Farbe zeigen. An den Lungenrändern sind rote Partien sichtbar, welche nicht der Säureverätzung verfallen sind.

Eine derartige Lunge hat übrigens ihre Elastizität nicht völlig eingebüßt. Sie läßt sich bis zu einem gewissen Grade aufblasen und fällt danach wieder zusammen.

Die mikroskopische Untersuchung der Atmungsorgane von 2 Mäusen und 1 Katze, welche auf diese Weise akut mit konzentriertem Phosgen vergiftet waren, wurde durch Ricker ausgeführt[1]) und ergab folgendes:

In der Trachea und den großen Bronchen befindet sich auf dem Epithel eine Schicht feinkörnigen und -fädigen Materials. Der Zelleib des Bronchialepithels ist in einem schmalen Saum am Lumen homogenisiert.

Die Lungenalveolen sind leer. Es befindet sich kein Exsudat in ihnen. Die Bronchen sind leer, auch im Zwischengewebe der Lunge ist keine Durchtränkung mit Flüssigkeit. In der Lunge sind die Blutgefäße stark erweitert und mit Blut gefüllt. Dieses ist teilweise zerstört und zu einer einheitlichen Masse verschmolzen. In anderen Gefäßen sieht man normal gefärbte Blutkörperchen. Derselbe Blutbefund findet sich in den stark erweiterten Kapillaren.

Aschoff hat Präparate vom Menschen, welche akut durch stärkste Gasvergiftung gestorben waren, untersucht und einen gleichartigen Befund erhoben. In dem ungefärbten Präparat sah er das faserige Gerüstwerk der Alveolarwandungen scharf hervortreten, die Bindegewebekerne waren besonders deutlich zu sehen, gerade so als wenn das Gewebe mit verdünnter Essigsäure behandelt worden wäre.

Die Lungen bieten also makro- wie mikroskopisch das Bild der direkten Säureverätzung dar, ebenso die Schleimhaut der Luftwege.

[1]) Nähere Einzelheiten bei G. Ricker a. a. O. S. 728 ff.

Es handelt sich um eine ausschließlich örtliche Wirkung, welche nur da eintritt, wo das Gas direkt mit den Geweben in Berührung kommt. Da der Tod sehr schnell erfolgt, bleiben die übrigen Organe im Gegensatz zu der gewöhnlichen mittelschweren Gaserkrankung von allen sekundären Wirkungen frei. Ricker hat an den übrigen Organen akut vergifteter Tiere keine mikroskopischen Veränderungen feststellen können. Die Lunge wird bei dieser Form der Vergiftung gleichsam in vivo abgetötet. Sie ist daher auch nicht oder nur wenig vergrößert, weil keine Zeit zur Exsudatbildung bleibt.

Das ganze Vergiftungsbild stellt sich als eine direkte Säureverätzung der Atemwege bis herab zu den Alveolarwänden dar. Infolgedessen kommt es zu schneller Erstickung durch Behinderung des Gasaustausches. Dazu gesellt sich ein bedeutendes Hindernis für den Blutstrom in der Lunge und starker Bronchialmuskelkrampf.

Wenn die Tiere nach einer derartig schweren Vergiftung nicht sofort zugrunde gehen, sondern noch einige Stunden leben bleiben, so entwickelt sich neben diesen direkten Verätzungen das typische Bild des Lungenödems. Es entstehen dadurch Lungenbilder, in den fleckweise Säureverätzungsherde mit Ödembezirken wechseln.

Als Beispiel diene Versuch V:

Katze 3 kg wird von 11h 05′ bis 11h 15′ unter der Glasglocke mit reinem Phosgen vergiftet (Vergiftungsdauer 10 Minuten). Sie bekommt starke Dyspnöe, Maulaufreißen, stärkste Unruhe. Nach der Herausnahme zeigt sie heftige Atemnot, Seitenlage, Maulaufreißen, 80 Atemzüge pro Minute. Nach zwei Stunden erfolgt der Tod.

Sektion (1 Stunde nach dem Tode): Hornhaut klar, im Bindehautsack und im Munde keine saure Reaktion. In der Trachea reichlicher Schaum. Trachealschleimhaut nur wenig gerötet. Schleimhaut an der Teilungsstelle der Bronchien vielleicht etwas verätzt. Kleinere Bronchien nicht injiziert. Lunge stark vergrößert, ödematös, hochgradiges Randemphysem. In beiden Oberlappen und dem rechten Mittellappen deutliche braune Flecken (Säureverätzung). Grundfarbe der Lunge blaßrosa, mit ausgedehnten dunkel-blauroten Flecken. Lungengewicht 35 g pro kg. Auf dem Durchschnitt stärkstes Ödem. Dazwischen einzelne trockene bräunliche Säureverätzungsherde. Herzblut noch flüssig, Niere leicht geschwollen, leichte Stauungsniere. Leichte Rötung der Magenschleimhaut, an den übrigen Organen nichts Besonderes.

Mikroskopische Untersuchung (Ricker): In den Säureverätzungsherden findet sich dasselbe Bild, wie es in den früheren Versuchen geschildert wurde. Lungenalveolen leer, Blut in den erweiterten Gefäßen und den Kapillaren zerstört. In den Ödempartien ist stärkste Hyperämie zu sehen. Auch die Kapillaren sind maximal erweitert und mit normalem Blut gefüllt. Die Lungenalveolen enthalten Exsudat, mit dem sie entweder vollständig, meist aber nur zum Teil gefüllt sind. Das gehärtete Exsudat hat fädige Beschaffenheit und ist in der Mehrzahl zellfrei, doch sind an einzelnen Stellen abgestoßene Alveolarepithelien und spärliche Leukocyten zu sehen, in einigen Alveolen auch rote Blutkörperchen. Zwischen diesen mit Exsudat gefüllten Alveolen finden sich andere, welche leer und hochgradig erweitert sind mit teilweis zerrissenen Scheidewänden. (Vikari-

ierendes Emphysem.) Das Bindegewebe um die großen Gefäße und Bronchien ist stark gelockert und mit Ödem gefüllt.

In diesem Falle sind also nur beschränkte Partien der Säureverätzung sofort zum Opfer gefallen. Der größere Teil der Lunge wurde in der gewöhnlichen Weise, wenn auch sehr stark mit Phosgen vergiftet und kam danach in den typischen Zustand der Ödemlunge. Der Grund für die fleckige Verteilung der Säureverätzung liegt vermutlich darin, daß sich bei der Einatmung dieser Phosgenkonzentrationen die Bronchen in verschiedenem Grade verengert haben, so daß in einzelne Lungenteile mehr Phosgen gelangt als in andere [1]).

Hieran schließen sich dann Fälle, in denen die Säureverätzungsherde nach starken Phosgenvergiftungen fehlen, und sich das typische Bild der Ödemlunge entwickelt, das dann aber schon in wenigen Stunden zum Tode verläuft. Als Beispiel diene Versuch IV:

Katze 2,3 kg wird unter der Glasglocke 4 Minuten lang mit reinem Phosgen vergiftet. Es tritt stärkste Dyspnöe und Krampf auf. Nach der Herausnahme aus der Glasglocke läuft das Tier durch das Zimmer. Unmittelbar nach der Vergiftung ist mittlere Dyspnöe bei einer Atemfrequenz von 76 vorhanden. Nach $3^1/_2$ Stunden liegt das Tier in Seitenlage in schwerster Dyspnöe und stirbt 4 Stunden nach der Vergiftung.

Die sofort vorgenommene Sektion ergibt: Augen klar, im Conjunctivalraum, der Mundhöhle und den Luftröhren keine saure Reaktion. Trachea leicht gerötet, Bronchialschleimhaut fast farblos. Lunge stark vergrößert, bietet das typische Bild der Phosgen-Ödemlunge dar. Gewicht 44 g pro kg. Auf dem Durchschnitt fließt reichliche Ödemflüssigkeit ab. Stauungsniere, sonstige Organe ohne Besonderes.

Mikroskopische Untersuchung (Ricker): Reichliches Exsudat in den Lungenalveolen, das fädige oder homogene Beschaffenheit hat. Im Exsudat sieht man stellenweise abgestoßene Alveolarepithelien und etwas mehr Leukocyten als im vorigen Versuch. In vielen Alveolen zellfreies Exsudat. In den erweiterten Bronchen kein oder nur sehr wenig fädiger Inhalt. Zwischen den mit Ödem gefüllten Alveolarbezirken liegen stark erweiterte emphysematöse Alveolen mit zerrissenen Septen. Starke Schwellung der Alveolarwände. Das Bindegewebe um die Gefäße und Bronchen ist durch Flüssigkeit aufgelockert. Die freien Räume um die Gefäße sind zum Teil gewaltig erweitert und mit demselben Inhalt gefüllt, wie die Alveolen. Blutgefäße und Kapillaren erweitert. Das Bronchialepithel ist zum Teil zusammenhängend abgehoben. Unter dem abgehobenen Epithel stellenweise Leukocyten und fädiges Material.

In diesem Falle hat also die kurze Einatmung starken Phosgens nicht zur Säureverätzung der Lunge geführt. Die gewöhnliche Lungenerkrankung war aber so stark eingetreten, daß schon nach wenigen Stunden der Tod durch Lungenödem erfolgte. Die untere Grenze für die Phosgenkonzentration, bei deren Einatmung noch Säureverätzung

[1]) Auch bei atropinisierten Tieren tritt nach Einatmung hoher Phosgenkonzentrationen fleckige Bräunung der Lunge auf, weil hierbei der Bronchialmuskelkrampf nicht zentral sondern peripher bedingt ist (s. S. 78 u. 137) und daher durch Atropin nicht verhindert wird.

und Braunfärbung der Lungen erfolgt, ist nicht scharf zu bestimmen. In dem auf Tafel IV, Abb. 1 abgebildeten Fall atmete das Tier 5% Phosgen, die Lunge war größtenteils braun. Ricker (a. a. O. S. 161) beschreibt 2 Fälle vom Kaninchen, die mit 4% Phosgen vergiftet waren, bei sämtlichen Lappen kleine bräunliche Flecken und nur in den Oberlappen größere braune Streifen zeigten.

Bei der Einatmung reinen Phosgens in genügenden Mengen kommt es also an denjenigen Stellen, wo das Gas mit den Geweben in direkte Berührung kommt, zur Abspaltung von Salzsäure, die das Gewebe verätzt, das Blut unter Hämatinbildung zerstört und die Lunge sofort abtötet, so daß sie zur Sauerstoffaufnahme und Kohlensäureabgabe nicht mehr imstande ist. Infolgedessen kommt es, ohne daß ein Flüssigkeitsaustritt in die Alveolen erfolgt, und ohne daß es zur Lungenvergrößerung kommt, zu schnellster Erstickung und zum Tode. Ob das Entscheidende hierfür die Einwirkung der Säure auf die Alveolarepithelien oder auf die Lungenkapillaren und ihren Inhalt oder auf beides ist, kann hier nicht entschieden werden.

Werden Phosgen-Luftgemische von hoher Phosgenkonzentration eingeatmet, so erfolgt fleckweise Säureverätzung, während dazwischen Partien liegen, in denen das Bild der Ödemlunge entsteht. Im Gegensatz zum Verlauf nach Einatmung schwacher Konzentrationen erfolgt die Ödembildung viel schneller und kann schon nach 1 Stunde einen beträchtlichen Grad erreichen.

Theorie der gewöhnlichen Phosgenvergiftung.

Dem Leser wird bei der bisher gegebenen Auseinandersetzung sich eine Frage aufgedrängt haben. Wenn Phosgen in geringer Konzentration eingeatmet wird und zur tödlichen Erkrankung führt, so wird es, wenn es mit dem Blut und den Gewebsflüssigkeiten in Berührung kommt, doch ebenfalls in Salzsäure und Kohlensäure gespalten werden. Wie kommt es, daß die hierbei abgespaltene Salzsäure nicht ebenfals zur Verätzung des Gewebes und zu sofortigem Tod führt, und daß statt dessen Ödembildung eintritt? Die Antwort auf diese Frage lautet, daß die nach Einatmung von Phosgen in den verwendeten geringen Konzentrationen aufgenommenen Giftmengen so klein sind, daß die abgespaltene Salzsäure nicht zur Säureverätzung des Gewebes genügt. Aus der für einen erwachsenen Menschen bei der Einatmung tödlichen Phosgenmenge wird nur soviel Salzsäure abgespalten, als etwa $^1/_2$ Tropfen Acidum hydrochloricum dilutum entspricht. Es ist ohne weiteres verständlich, daß eine derartig kleine Säuremenge zu einer tödlichen Ätzwirkung nicht genügt.

Blut und Gewebe haben bekanntlich die Fähigkeit, verhältnismäßig

große Mengen von Säure wie von Alkali aufzunehmen, ohne daß die Reaktion sich dabei wesentlich ändert. Man bezeichnet das als „Puffer"-Wirkung[1]). Diese Fähigkeit der Körperflüssigkeiten beruht auf ihrem Gehalt an Carbonaten, Phosphaten und Eiweißkörpern. Hierdurch wird auch begreiflich, daß beim Durchleiten von Phosgen-Luftgemischen durch Blut in diesem gar keine sichtbaren Veränderungen auftreten. Die abgespaltene Salzsäure wird eben durch die „Puffer" des Blutes ohne wesentliche Reaktionsänderung abgesättigt und dadurch unschädlich gemacht.

Noch viel weniger als zu einer lokalen Säureverätzung kann es nach der Einatmung von Phosgen-Luftgemischen durch die abgespaltene Salzsäure zur allgemeinen Säurevergiftung, zur Acidose kommen. Nach den bekannten Versuchen von Walther aus Schmiedebergs Laboratorium werden von Fleischfressern 0,6—0,8 g[2]) Salzsäure pro Kilogramm in 12 Stunden ohne Schaden vertragen. Erst 0,9 g Salzsäure sind tödlich. Aus der für eine Katze tödlichen Phosgenmenge von $^1/_2$ mg kann dagegen nur 0,00037 g Salzsäure entstehen, das ist 1 : 2400 der tödlichen Säuremenge.

Es ist also ganz ausgeschlossen, daß bei der Phosgenvergiftung eine lebensgefährliche Acidosis auftritt. Derselbe Schluß ergibt sich aus den später zu besprechenden Blut-Gas-Analysen, in denen sich kein verminderter Kohlensäuregehalt des Blutes fand, wie er bei der allgemeinen Säurevergiftung regelmäßig gefunden wird. Minkowski hat schon frühzeitig darauf hingewiesen, daß man bei Gaskranken durch 2—3 g $NaHCO_3$ per os den Harn alkalisch machen kann, und daraus eine Acidosis ausgeschlossen.

Die schon von vornherein sehr unwahrscheinliche Annahme einer allgemeinen Säurevergiftung bei der Phosgenerkrankung wurde hier deswegen so ausführlich widerlegt, weil sie verschiedentlich zum Ausgangspunkt therapeutischer Vorschläge gemacht worden ist. Man hat sie durch intravenöse Einspritzung von Sodalösung bekämpfen wollen, was nach dem hier Auseinandergesetzten völlig zwecklos erscheinen dürfte.

Aus alledem ergibt sich, daß das Phosgen, wenn es die Lunge passiert, und spätestens, wenn es ins Blut gelangt, zersetzt wird und dadurch seine schädliche Wirkung verliert. Die Rolle des Phosgens ist ausgespielt, wenn es durch die Lungenwände hindurchgedrungen ist. Daher brauchen wir mit irgendwelchen direkten Giftwirkungen des Phosgens auf andere Organe nicht zu rechnen.

Das ganze Krankheitsbild muß sich restlos von der Schädigung der Lungenwände ableiten und erklären lassen. Alle Störungen in der Funktion der anderen Organe müssen hierdurch

[1]) Vgl. hierzu die Aufsätze von L. Henderson und Sörensen in den Ergebnissen der Physiologie. Bd. 8, S. 254. 1909 und Bd. 12, S. 393. 1912.

[2]) Walther, Schmiedebergs Archiv 7, 148. 1877.

sekundär bedingt sein. Direkte toxische Wirkungen des Phosgens auf andere Organe als die Lunge treten nach dem hier Auseinandergesetzten nicht ein.

Es wird sich im weiteren Verlaufe dieser Untersuchung herausstellen, daß diese Anschauung jedenfalls im wesentlichen richtig ist. Einzelne Forscher glauben nur, daß gelegentliche Frühwirkungen auf das Zentralnervensystem vielleicht durch Phosgenreste bedingt sind, welche dieses Organ unter Umständen erreichen. Doch sind Bemühungen, dieses tatsächlich nachzuweisen, bisher gescheitert. Vgl. zur Kritik dieser Ansichten S. 85.

Aus diesem Grunde ist das genaue Studium der Phosgenvergiftung von so großer Bedeutung geworden. Durch die Untersuchungen von Rona hat sich herausgestellt, daß durchaus nicht alle ähnlich wie Phosgen wirkenden giftigen Gase bei Berührung mit den Körperflüssigkeiten so schnell zersetzt werden wie Phosgen. Diese anderen Gase gelangen daher unzersetzt ins Blut und entfalten von hier aus „Allgemeinwirkungen", welche sich zu den Folgen der „örtlichen" Lungenveränderungen in zunächst unübersehbarer Weise addieren. Die Aufklärung des Wesens der Phosgenvergiftung ermöglicht es uns, aus den verschiedenen Krankheitsbildern die Folgen der Lungenveränderungen rein herauszuschälen und auf diese Weise zu erkennen, was spezifische Allgemeinwirkungen der verschiedenen Gase sind. Bei den giftigen Gasen vom Phosgentypus steht aber auch beim Vorhandensein von mehr oder weniger starken Allgemeinwirkungen doch die Lungenveränderung mit ihren Folgen im Mittelpunkte des Krankheitsbildes.

Aus den angeführten Tatsachen ergibt sich, daß das Phosgen in schwachen Konzentrationen bei seinem Durchtritt durch die Lungenwände (Alveolarwand und Kapillarwand) diese so verändert, daß die nachherige tödliche Erkrankung eintritt. Ob diese Schädigung durch das unzersetzte Phosgen oder durch die freigewordenen Salzsäuremengen bewirkt wird, ist von vornherein nicht mit Sicherheit zu entscheiden. Zugunsten der Auffassung, daß dem Phosgen als solchem die hohe Giftwirkung zukommt [1]), spricht die Tatsache, daß Salzsäure bei der Einatmung etwa 800 mal weniger giftig ist, als Phosgen. Man müßte also erst besondere Hilfsannahmen machen (starke Giftwirkung von HCl in statu nascendi und im Innern der Lungenepithelzellen, große Absorption von HCl bei der Einatmung durch die Schleimhäute der oberen Luftwege u. dgl.), um die Schädigung der Lungenwände durch schwache Phosgenkonzentrationen auf die abgespaltene Salzsäure zu beziehen. Sehr viel wahrscheinlicher ist, daß das so außerordentlich reaktionsfähige Phosgen selber für die Lungen-

[1]) Daß Phosgen als solches eine besondere physiologische Wirkung ausübt, ergibt sich schon daraus, daß es einen eigenen und von HCl verschiedenen Geruch besitzt.

schädigung verantwortlich zu machen ist [1]. Bei Einatmung höherer Konzentrationen von Phosgen muß sich natürlich die Wirkung der in den Lungenwänden abgespaltenen Salzsäure hinzuaddieren. Diese wird sich zunächst auch als Reizwirkung äußern. Erst bei sehr hohen Säurekonzentrationen kommt es zur Verätzung der Lunge mit Hämatinbildung und sofortiger Abtötung des Gewebes.

Solange es aber nicht zur direkten Verätzung und Abtötung des Gewebes durch HCl kommt, ist die Schädigung bei der Phosgenvergiftung nicht so stark, daß die Lungenwände für den Gaswechsel unfähig gemacht werden. Dieser geht zunächst unvermindert weiter. Es wird nur bewirkt, daß die Lungenwände ihre (relative) Undurchlässigkeit für Flüssigkeit verlieren, und daß daher die Lunge allmählich im Laufe von Stunden mit Blutplasma volläuft, so daß schließlich die Atmung hierdurch so beeinträchtigt wird, daß schwere Erkrankung oder der Tod durch Erstickung erfolgt.

Die Eindickung des Blutes bei der Phosgenvergiftung.

Im vorigen Abschnitt wurde gezeigt, daß das Blut nach der Einatmung von Phosgen in schwachen und mittleren Konzentrationen nicht direkt verändert wird. Trotzdem treten bei der Gaserkrankung starke und sehr wichtige Veränderungen des Blutes auf. Die große Flüssigkeitsmenge, welche sich in der Lunge anhäuft, entstammt ja zunächst dem Blute und führt zu einem Plasmaverlust desselben. Daher muß es zu einer Änderung der Konzentration der roten Blutkörperchen kommen.

Um dieses festzustellen, wurden bei einer großen Reihe von Tieren fortlaufende Hämoglobinbestimmungen mit dem Hämometer von Fleischl-Miescher, welches sehr genaue Werte gibt, angestellt. Der Hämoglobingehalt von 17,3% entspricht dem Werte 100 des klinisch benutzten Hämometers von Sahli.

Auf Abb. 7 (S. 67) sieht man an der Kurve den Verlauf des Hämoglobingehaltes bei einer tödlichen Vergiftung. Derselbe steigt von 8,28% auf 15,4%. Auf Abb. 8 (S. 67) sieht man die Hämoglobinwerte bei einem Tier, welches die Vergiftung überlebt. Hier steigt der Wert von 13,5 auf 20,0% auf der Höhe der Vergiftung, um dann mit der Besserung der klinischen Erscheinungen allmählich bis zur Norm — 13% — zurückzukehren. Bei sämtlichen Versuchen ergab sich als regelmäßiger

[1] Ehe durch die Untersuchungen von Rona festgestellt war, daß eine Reihe von Gasen, welche Lungenerkrankungen vom Phosgentypus herbeiführen, in Berührung mit Wasser und Blut keine Säure abspalten, haben Flury und wir es für wahrscheinlich gehalten, daß die Lungenschädigung durch intrazelluläre Säureabspaltung zustande kommt, nachdem die lipoidlöslichen Gase in die Zellen der Lungenwände eingedrungen seien. Auf Grund der Beobachtungen von Rona haben wir diese Theorie verlassen. Aus einer kürzlich erschienenen Arbeit von Smith, Clowes und Marshall (Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut. 13. 1. 1919) ergibt sich, daß die amerikanischen Forscher noch die intrazelluläre Säureabspaltung für die primäre Ursache der Erkrankung halten.

Befund auf der Höhe der Vergiftung eine sehr beträchtliche Zunahme des Hämoglobingehaltes. Der Anstieg erfolgte in der Mehrzahl der Versuche allmählich. In einer Minderzahl der Fälle blieben die Hämoglobinwerte — wie auf Abb. 7 — in den ersten Stunden unverändert, um dann erst beim Eintritt schwererer Symptome steil anzusteigen. In einer Minderzahl der Versuche trat anfangs eine vorübergehende, niemals sehr hochgradige Blutverdünnung ein (vgl. Abb. 8): Der Hämoglobingehalt fiel von 13,5 auf 12,1%, um dann erst beträchtlich in die Höhe zu gehen.

Die Zunahme des Hb-Gehaltes ist eine sehr hochgradige: in Abb. 7 von 8,3 auf 15,4%, in Abb. 8 von 13,5 über 12,1 auf 20,0%. In anderen Fällen stieg der Hämoglobingehalt von 13,04 auf 17,83, von 11,5 auf 20,8% usw. Der Anstieg erfolgt häufig sehr schnell. So wurden in 3 Versuchen innerhalb von 7—8 Stunden Anstiege des Hb-Gehaltes von 16,7 auf 22,% von 9,7 auf 17,8% und von 7,1 über 6,3 auf 17,0% beobachtet. Derartige Anstiege des Hämoglobingehaltes treten in so kurzer Zeit wohl bei keiner anderen Erkrankung auf.

Auch beim Menschen hat sich dasselbe nachweisen lassen. So fand sich z. B. einmal ein Anstieg von 14 auf 25%, und in verschiedenen Fällen im Feldlazarett wurden bei Gaskranken in den ersten 4 Tagen Hämometerwerte nach Sahli bis 122 gefunden (der Wert bei normalen Menschen ist ungefähr 80). In der Mehrzahl der Fälle fand sich bereits nach 5 Tagen wieder ein normaler Wert. In 7 unter 60 Fällen war nach 7 Tagen der Hämoglobingehalt noch etwas gesteigert (höchster Wert 102). Auf der Höhe der Gaserkrankung haben sich beim Menschen Erythrocytenzahlen von über 9 Millionen gefunden.

Das Blut zu den Hämoglobinbestimmungen beim Tier wurde den Randgefäßen des Ohres entnommen. Auf der Höhe der Vergiftung sind die Ohrgefäße stark kontrahiert, und das Blut fließt oft nur spärlich aus. Es war daher nötig nachzuweisen, ob nicht hierdurch eine Fehlerquelle eingeführt und ein abnorm hoher Hämoglobingehalt vorgetäuscht werde. Daher wurde bei einem Tier kurz vor dem Tod gleichzeitig aus dem Ohr und aus dem Herzen Blut entnommen. Im Ohrblut fand sich 14,33%, im Herzblut 14,35%. Daraus ergibt sich, daß die Blutentnahme aus dem Ohr richtige Hämoglobinwerte liefert.

Auf Abb. 8 sieht man, daß nach Ablauf der Vergiftung nach 5 Tagen der Hämoglobingehalt des Blutes wieder zur Norm zurückkehrt. Dasselbe wurde in einer ganzen Reihe von Versuchen festgestellt. Daraus ergibt sich, daß während des Vergiftungsverlaufes sich die absolute Menge der roten Blutkörperchen im Körper nicht ändert, daß kein abnormes Zugrundegehen und keine abnorme Neubildung stattfindet, daß auch keine beträchtliche Ausschwemmung von roten Blutkörperchen erfolgt, und daß daher die Schwankungen des Hämoglobingehaltes während der Vergiftung auf einer Änderung der Konzentration des Blutes bei gleichbleibendem absolutem Gehalt an Hämoglobin beruhen müssen.

Diese Tatsache liefert uns die Möglichkeit, die Hämoglobinwerte zur Berechnung des Flüssigkeitswechsels im Blute zu benutzen. Die Zunahme des Hämoglobingehaltes muß einem Verlust von Wasser aus dem Blute entsprechen, ein Absinken der Hämoglobinzahlen auf einem Eintritt von Flüssigkeit in die Blutbahn beruhen. Unter der Annahme, daß der Blutgehalt der Katze 7% des Körpergewichtes beträgt, was mit zahlreichen experimentellen Erfahrungen übereinstimmt, läßt sich der absolute Hämoglobingehalt des Blutes in Gramm zu Beginn der Vergiftung berechnen, und man kann dann aus den veränderten Hämoglobinzahlen während des Verlaufes der Vergiftung direkt ableiten, wie groß die Blutmenge des Tieres in jedem Moment der Vergiftung ist, denn da die absolute Hämoglobinmenge und der prozentige Gehalt von Hämoglobin im Blute bekannt ist, ergibt sich direkt die Blutmenge. Diese Berechnung wurde in sämtlichen Fällen durchgeführt, die Werte sind auf den Kurven jedesmal vermerkt.

Die Berechnungsweise möge folgendes Beispiel verdeutlichen: Eine Katze von 1400 g hat 100 ccm Blut. Findet man vor der Vergiftung einen Hämoglobingehalt von 10%, so hat das Tier in seinem Gesamtblut 10 g Hämoglobin. Steigt während der Vergiftung der Hämoglobingehalt von 10 auf 20%, so heißt das, daß das Tier seine 10 g Hämoglobin nicht mehr in 100, sondern nur in 50 ccm Blut hat. Es müssen also 50 ccm Flüssigkeit die Blutbahn verlassen haben.

Auf diese Weise kann man berechnen, daß es in allen Fällen während der Vergiftung schließlich zu einem starken Wasserverlust des Blutes kommt. In dem Versuche, den Abb. 7 veranschaulicht, betrug die ursprüngliche Blutmenge 168 ccm. Während der Vergiftung tritt ein Wasserverlust von 29 ccm ein. Auf Abb. 8 sieht man, daß vom Momente der größten Blutverdünnung bis zum Momente der größten Bluteindickung 104 ccm Wasser die Blutbahn verlassen haben bei einer ursprünglichen Blutmenge von 234,5 g. In einem anderen Versuch verließen bei einer ursprünglichen Blutmenge von 250 g 110 ccm Wasser die Blutbahn.

Um vergleichbare Zahlen zu erhalten, wurden sämtliche ermittelten Wasserwerte auf 1 kg Körpergewicht umgerechnet. Eine Katze hat ungefähr 70 g Blut pro Kilogramm. Auf der Höhe der Erkrankung hatte im Mittel aus 23 Versuchen von diesen 70 g Blut 21,3 g Wasser die Blutbahn verlassen. In demjenigen Versuche, bei welchem die größte Bluteindickung beobachtet wurde, betrug der Wasserverlust sogar 34,3 g pro Kilogramm. Es handelt sich also um einen sehr hohen Grad von Flüssigkeitsverarmung des Blutes, so hochgradig, wie sie sonst in so kurzer Zeit kaum jemals eintritt.

Wie oben S. 57 gezeigt wurde, beträgt die mittlere Gewichtszunahme der Lunge während der Vergiftung, welche durch Austritt von Blutplasma aus dem Blut zustande kommt, im Mittel 23,3 g pro Kilogramm.

Der Flüssigkeitsverlust des Blutes nach den Hämoglobinbestimmungen beträgt im Mittel 21,3 g pro Kilogramm. Es entspricht also der Flüssigkeitsverlust des Blutes fast genau der Gewichtszunahme in der Lunge, ein Beweis mehr dafür, daß während der Erkrankung ein sehr beträchtlicher Übertritt von Flüssigkeit aus dem Blut in die Lunge stattfindet.

Während die Mittelzahlen eine fast unerwartete Übereinstimmung zwischen Flüssigkeitsverlust des Blutes und Flüssigkeitszunahme der Lunge zeigen, ist dieses nicht in demselben Maße der Fall, wenn man die beiden Werte in einzelnen Versuchen miteinander vergleicht. Auch hier herrscht zwar noch häufig Übereinstimmung, doch kommen auch Abweichungen nach beiden Richtungen vor. Das ist nicht weiter wunderbar, weil häufig die Hämoglobinbestimmungen nicht direkt vor dem Tode gemacht werden konnten, während das Lungengewicht nur nach dem Tode zu bestimmen ist. Andererseits verliert das Tier durch Speichel, Harn und Atmungsluft Wasser, während eine unkontrollierbare Menge Gewebswasser in die Blutbahn nachströmt. Daraus wird verständlich, daß in Einzelfällen Abweichungen vorkommen.

Es ist überhaupt auffallend, daß die Mittelzahlen für den Wasserverlust des Blutes und die Gewichtszunahme der Lunge so genau übereinstimmen. Man hätte von vornherein erwarten sollen, die Wasserabnahme des Blutes kleiner zu finden, weil wir gewöhnt sind, ein reichliches Nachströmen von Flüssigkeit aus den Geweben bei Wasserverlusten des Blutes zu sehen. Daß dieses bei der Phosgenvergiftung nicht in dem Maße eintritt, beruht zum Teil sicherlich darauf, daß die Flüssigkeit, welche die Blutbahn nach den Lungen hin verläßt, ziemlich genau die Zusammensetzung des Blutplasmas besitzt, so daß hierbei keine osmotischen Änderungen in der Blutflüssigkeit eintreten, welche die Hauptursache für den Flüssigkeitsaustausch zwischen Blut und Geweben darstellen. Trotzdem bleibt es auffallend, daß bei der Gaserkrankung nicht größere Mengen von Gewebswasser in die Blutbahn übertreten, denn es ist bekannt, daß nach einem Aderlaß, bei welchem sich ebenfalls die osmotische Beschaffenheit des Blutes nicht ändert, eine starke Blutverdünnung durch Gewebswasser erfolgt. Zur Erklärung des auffallenden Unterschiedes kann man daran denken, daß beim Aderlaß sich die Druckverhältnisse im Kreislauf plötzlich ändern, und daß hierdurch eine Ursache für die Flüssigkeitswanderung aus den Geweben gegeben ist. Bei der Gaserkrankung dagegen findet der Flüssigkeitsübertritt in die Lunge allmählich im Laufe von Stunden statt, so daß keine plötzlichen Druckschwankungen in der Blutbahn auftreten können. Aus diesem Grunde wird wohl jeder Anlaß für eine Wasserwanderung fehlen, so daß es auf diese Weise verständlich wird, daß dem Plasmaentzug aus dem Blut nicht ein Nachstrom von Gewebswasser folgt.

Aus dem Geschilderten ergibt sich, daß man imstande ist, aus der Verfolgung der Hämoglobinwerte im Blute sich ein ungefähres Bild über die Größe des Flüssigkeitsaustrittes aus dem Blut und damit über die Zunahme des Exsudates in den Lungen zu verschaffen.

Wenn beispielsweise auf der Höhe der Erkrankung die Hämoglobinwerte anfangen, abzusinken, so ist daraus zu schließen, daß der Höhepunkt der Erkrankung überschritten ist, und bereits die Rückresorption des Lungenödems überwiegt. In einem solchen Fall wird man eine günstigere Prognose stellen können als wenn die Hämoglobinwerte im Blute noch weiter ansteigen.

In diesem Zusammenhang ist es interessant, daß bei den Tieren, bei welchen nach Vagusdurchschneidung (s. oben S. 57) keine Lungenerkrankung bei der Phosgenvergiftung erfolgte, sich auch eine auffallend geringe Zunahme des Hämoglobingehaltes im Blute fand. Bei 2 vagotomierten, phosgenvergifteten Tieren waren die Lungengewichte nach der Tötung 11,4 und 13,1 g pro Kilogramm, also nur wenig über die Norm erhöht. Es fanden sich folgende Hämoglobinwerte:

	vorher	nach 5 Stunden	nach 24 Stunden
Tier 100 A	15,13	15,69	17,29% Hb.
Tier 105 A	15,66	15,63	16,90% Hb.

Hier ist also entsprechend dem Nichteintreten eines starken Lungenödems die Eindickung des Blutes mehr oder weniger vollständig ausgeblieben.

Lehrreich ist es auch, wenn man den Flüssigkeitsverlust des Blutes nicht pro Kilogramm Körpergewicht, sondern in Prozenten der Blutmenge berechnet. Dann ergibt sich, daß im Maximum 49% der gesamten Blutmenge, und im Mittel von 23 Versuchen 30,4% die Blutbahn verlassen. Diese Flüssigkeit ist Blutplasma. Da im Katzenblut ungefähr $^1/_3$ Blutkörperchen [1]) und $^2/_3$ Plasma enthalten sind, so ergibt sich, daß im Mittel etwa die Hälfte des Blutplasmas die Blutbahn verläßt und in die Lunge austritt. Hierdurch kommt es zu einer beträchtlichen Verminderung der Blutmenge und einer starken Zunahme des Blutkörperchengehaltes in der Volumeneinheit des Blutes.

Ähnlich liegen die Verhältnisse beim Menschen. Bei der Sektion von Gaskranken findet man Lungen von 2—2,5 kg und mehr statt 500—600 g in der Norm. Die Gewichtszunahme der Lunge durch Plasmaaustritt beträgt also durchschnittlich 1500—2000 g, unter Umständen

[1]) Nach unseren Bestimmungen betrug bei einem Hämoglobingehalt von 9,45—11,2% das Körperchenvolumen im Blut nach dem Zentrifugieren: 31,0; 32,75; 28,2; 27,0; 34,9%; in einem Versuch bei dem hohen Hämoglobingehalt von 15,3% fand sich ein Körperchenvolumen von 43,25%. Das Mittel von allen 7 Versuchen beträgt 32,3%. Bei phosgenvergifteten Tieren fanden sich dagegen Körperchenvolumina von 48,0 bis 70,0% bei einem Hb-Gehalt von 17,8 bis 23,7%.

sogar mehr. Da nun ein erwachsener Mensch 4—5 l Blut hat, so ergibt sich, daß auch beim Menschen $^1/_3$ bis fast die Hälfte des Blutes nach der Lunge hin austreten kann. Inwieweit beim Menschen ein Nachströmen von Gewebswasser in die Blutbahn stattfindet, läßt sich natürlich nicht mit derselben Schärfe entscheiden wie beim Tier, doch geht aus den bei Gaskranken gefundenen, manchmal sehr hohen Hämoglobinwerten hervor, daß ein solcher Flüssigkeitsstrom aus den Geweben ins Blut jedenfalls nicht in ausreichendem Maße eintritt.

Daß es sich bei dem geschilderten Vorgang der Bluteindickung nach der Phosgenvergiftung tatsächlich um die einfache Folge des Flüssigkeitsübertrittes in die Lunge, und nicht um eine besondere „Giftwirkung“ des Phosgens handelt, ergibt sich aus späteren Versuchen des einen von uns [1]), der bei normalen Katzen und Kaninchen durch intratracheale Einspritzung von hypertonischer Glukoselösung (1—5 ccm 10—56%) Lungenödem hervorrief und dabei ebenfalls das Auftreten einer deutlichen Bluteindickung mit steigendem Hämoglobingehalt beobachtete. Im Mittel aller Versuche ließ sich aus der Gewichtszunahme der Lunge ein Flüssigkeitsaustritt von 11,7 ccm, aus der Zunahme der Hämoglobinzahlen von 11,3 ccm ableiten. Also auch hier fand sich eine fast völlige Übereinstimmung der Mittelwerte, während in den Einzelversuchen die Schwankungen größer waren. Hieraus ergibt sich, daß auch an der unvergifteten Lunge die Ödembildung mit einer entsprechenden Bluteindickung gepaart geht.

Im Zusammenhange hiermit sei darauf hingewiesen daß v. Monakow [2]) vor kurzem auch bei der kruppösen Pneumonie des Menschen den Serumgehalt des Blutes im Verhältnis zur Blutkörperchenmenge auffallend niedrig fand. Beim Auftreten von neuen Infiltraten stieg der Hämoglobingehalt des Blutes, bei der Krise sank er.

Die in die Lunge übertretende Flüssigkeit hat, wie S. 56 gezeigt wurde, ungefähr die Zusammensetzung des Blutplasmas. Hieraus erklärt sich, daß auf der Höhe der Phosgenvergiftung sich der Wassergehalt des Blutplasmas kaum ändert. Bei 3 normalen Katzen fanden Laqueur und A. Mayer einen mittleren Wassergehalt des Serums von 91,73%, bei 4 phosgenvergifteten Katzen 92,82%, es hat also keine Eindickung des Plasmas stattgefunden. Der Wassergehalt der Blutkörperchen war bei den normalen Tieren im Mittel 66,24%, bei den phosgenvergifteten 65,69%. Auch hier also praktisch keine Änderung. Dagegen ist im Gesamtblut entsprechend der relativen Zunahme der wasserärmeren Erythrocyten der Wassergehalt natürlich vermindert. Er war bei den Phosgenkatzen 77,05% gegenüber 81,55% bei den Normaltieren.

[1]) Siehe oben l. c. S. 81.

[2]) P. v. Monakow, Dtsch. Archiv f. klin. Med. 123, 292. 1917.

Versuch Nr.	Gesamtblut (defibriniert) Vol. Proz. Körp.	Proz. Hmgl.	Proz. Aqu.	Proz.[1]) Trockensubstanz	Vol. Proz. Körperch. Prozent Trockens.	Serum Proz. Aqu.	Proz. Trck.-sub.[1])	Blutkörperchen Proz. Aqu.	Proz. Trck.-sub.[1])	Dauer der Vergiftung	Getötet nach Vergiftung
					A. Normale Katzen.						
151	34,8	9,4	83,15	16,85	20,6	91,97	8,03	66,37	33,63	—	—
135	40,5	10,0	81,24	18,76	21,6	91,22	8,78	66,16	33,84	—	—
145	44,2	9,0	80,27[2])	19,73[3])	22,4	92,00	8,00	66,20	33,80	—	—
Mittel	39,8	9,5	81,55	**18,34**	21,5	91,73	**8,27**	66,24	**33,76**	—	—
					B. Phosgenvergiftete Katzen.						
135	48,0	17,8	80,24	19,76	24,3	92,56	7,44	66,27	33,73	25′	$8^3/_4{}^h$
143	52,2	17,8	78,76	21,24	24,6	93,85	6,15	66,45	33,55	30′	8^h
129 A	53,7	20,0	78,88	21,12	25,4	—	—	—	—	—	—
131 B	67,0	19,3	74,67	25,33	26,4	92,65	7,35	65,04	34,96	15′	$16^1/_2{}^h$
157 A	70,0	23,7	72,71	27,29	25,6	92,21	7,79	65,0[4])	35,0[4])	40′	8^h
Mittel	58,1	19,7	77,05	**22,95**	25,3	92,82	**7,18**	65,69	**34,31**	—	—

Das Verhalten der Blutviskosität bei der Phosgenvergiftung.

Die im vorigen Abschnitt durch die Hämoglobinbestimmung nachgewiesene Bluteindickung bewirkt eine sehr beträchtliche Zunahme der inneren Reibung oder Viskosität. Die Viskositätsbestimmungen wurden mit dem Apparat von Münzer und Bloch[5]) ausgeführt.

Die erhaltene Viskositätszahl gibt an, um wieviel höher die innere Reibung des untersuchten Blutes als die von destilliertem Wasser ist.

Da über das Verhalten der inneren Reibung des Blutes noch vielfach irrtümliche Vorstellungen verbreitet sind, seien die hier in Betracht kommenden Tatsachen kurz zusammengestellt: Das Blutplasma besitzt Viskositätswerte, welche um 2 herum schwanken. Zusatz von roten Blutkörperchen erhöht die Viskosität, und zwar hat sich aus den Untersuchungen sämtlicher Autoren übereinstimmend ergeben, daß der Gehalt von roten Blutkörperchen derjenige Faktor ist, welcher den größten Einfluß auf die Viskosität des Blutes ausübt. Zur Veranschaulichung diene folgende Tabelle von Blunschy[6]), der Blutplasma mit steigenden Mengen roter Blutkörperchen vermischte und die Viskosität maß.

Zahl der roten Blutkörperchen.	Viskosität
O (Plasma)	2,27
1,85 Millionen	2,87
3,51 „	3,92
4,90 „	6,25
6,62 „	11,40

[1]) Je 2 Proben von etwa 1,5 – 3,5 g Substanz wurden in kleinen Petrischalen mit Deckeln auf 0,1 mg gewogen und im Soxhlet-Trockenschrank mittels strömender heißer Luft bei 98° getrocknet. Nach 3 bis höchstens 5 maligem (1—2 stündigen) Trocknen wurde Gewichtskonstanz erreicht.

[2]) Aus Serum und Körperchen berechnet.

[3]) Aus Gesamtblut und Serum berechnet.

[4]) P. v. Monakow, Dtsch. Archiv f. klin. Med. 123, 292. 1917.

[5]) Mediz. Klinik, 1909, Nr. 9–11. [6]) Dissertation Zürich 1908.

Man sieht, daß mit Zunahme der Erythrocytenzahl die Viskositätswerte zuerst langsam und schließlich immer schneller steigen, so daß bei höherem Gehalt an Blutkörperchen die gleiche Zunahme derselben eine sehr viel stärkere Viskositätssteigerung bedingt, als bei niederem Gehalt.

Dieselbe Tatsache ergibt sich aus nachfolgender Tabelle, die aus der Arbeit von Münzer und Bloch zusammengestellt wurde. Die Hämoglobinwerte — bei menschlichen Patienten — sind nach der Zahl des Sahlischen Apparates und nach absoluten Hämoglobinwerten angegeben.

Hämoglobingehalt und Blutviskosität nach Münzer und Bloch.

Hämoglobin		Viskosität	Hb: Viskosität
nach Sahli	Hb%		
30	5,19	2,8	1,85
40	6,92	3,0	2,31
50	8,65	3,4	2,54
60	10,38	3,8	2,73
70	12,11	4,2	2,88
80	13,84	4,2	3,01
90	15,57	5,1	3,00
100	17,30	5,6	3,09
110	19,03	6,8	2,82
120	20,76	12,3	1,69
130	22,49	13,6	1,67
140	24,22	bis 14,1	1,72

Auch hier sieht man die Viskosität mit zunehmendem Hämoglobingehalt zuerst allmählich und bei den höheren Hämoglobinwerten sehr stark ansteigen. In der letzten Spalte ist das Verhältnis des Hämoglobins zur Viskosität berechnet. Die Zahlen steigen bis zu mittleren Hämoglobinwerten (14—17%) allmählich an und sinken danach schnell auf Werte unter 2. Das heißt, daß bei hohem Hämoglobingehalt die Viskositätswerte relativ stärker ansteigen als bei niederem Hämoglobingehalt.

Die folgende Tabelle gibt die Resultate unserer Bestimmungen, in denen Gemische von Serum mit steigenden Mengen roter Blutkörperchen hergestellt wurden.

Viskosität von Gemischen von Serum und roten Blutkörperchen.

Hämoglobingehalt	Viskosität	Hb: Viskosität
8,34%	3,23	2,58
11,01%	3,79	2,91
13,85%	4,55	3,05
19,46%	8,35	2,33
24,50%	13,52	1,81

Auch hier sieht man die Zunahme der Viskosität mit steigendem Hämoglobingehalt, anfangs langsam, bei den höheren Hämoglobinwerten steil ansteigend. Das Verhältnis Hämoglobin : Viskosität steigt anfangs langsam bis auf 3 und sinkt dann schnell auf 1,18.

Gegenüber der Zahl der roten Blutkörperchen treten alle anderen Faktoren, welche die innere Reibung des Blutes beeinflussen ,an

Bedeutung zurück. Von solchen Faktoren ist für die Beurteilung der Phosgenvergiftung noch von Wichtigkeit zunächst der **Kohlensäurereichtum des Blutes.** Zunahme des Kohlensäuregehaltes bewirkt nach den Untersuchungen von H. J. Hamburger Schwellung der roten Blutkörperchen. Damit stimmt überein, daß sämtliche Autoren, welche diese Frage untersuchten, übereinstimmend angeben, daß Vermehrung des Kohlensäuregehaltes des Blutes eine Zunahme der inneren Reibung bewirkt. (Haro, Ewald, Ferai, Breitner, Koranyi, Beck, Bence, Determann, Burton-Opitz u. a.)[1]).

Es ist aber zu bemerken, daß der Einfluß der Kohlensäure auf die Viskosität des Blutes lange nicht so hochgradig ist, wie der der Erythrocytenzahlen. So fand Burton-Opitz[2]) im arteriellen Blut eines Hundes die Viskosität 5 und im venösen

Abb. 22. Versuch 27 f. Katze 3,1 kg.

gleichzeitig 5,5. Durch Kohlensäureeinatmung konnte er beim Hunde die Viskosität von 5,8 auf 6, von 5,9 auf 6,5, von 6,1 auf 6,3 steigern. Das sind Änderungen, die gegenüber den oben angeführten Änderungen mit dem Blutkörperchengehalt zurücktreten.

Schwankungen in dem Eiweißgehalt des Serums können ebenfalls die Viskosität beeinflussen, doch ist, wenn sie nicht hochgradig sind, der Einfluß nur ein geringer. Entspricht doch die Viskosität des Plasmas überhaupt nur einem Werte von 2.

Anhangsweise sei erwähnt, daß defibriniertes Blut einen niedrigeren Viskositätswert besitzt als normales Blut.

Das Verhalten der Viskosität bei der Phosgenvergiftung ersieht man aus Abb. 21 und 22 (Doppellinie =). Auf Abb. 21 steigt bei einer tödlich verlaufenden Vergiftung der Hämoglobingehalt (▬) von 13,04 auf 17,83. Aus 224 g Blut verlassen dabei 60 g Wasser die Blutbahn. Die Viskosität (=) steigt von 4,87 auf den hohen Wert von 9,05. Das Verhältnis Hämoglobin : Viskosität sinkt von 2,67 auf 1,97.

Abb. 21. Versuch 28 a. Katze 3,2 kg.

Abb. 22 entstammt einem Versuche, in welchem das Tier am Leben

[1]) Siehe die Übersicht bei Hensler, Dissertation Zürich 1908.
[2]) Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 119. 1907.

blieb. Man sieht (- - - - -) das Verhalten der Atmung, (▬) der Hämoglobinwerte, (=) der Viskosität, (—) der Temperatur. Die Hämoglobinwerte stiegen von 11,22 auf 14,53, die Viskosität (der erste Wert wurde erst einige Stunden nach Beginn der Vergiftung gewonnen), von 4,1 auf 6,72. Das Verhältnis Hämoglobin : Viskosität sank von 3,05 auf 2,08. Mit der allmählich eintretenden Erholung sank die Viskosität wieder ab und erreichte zum Schluß die Zahl 3,5.

Aus beiden Kurven ersieht man, daß die innere Reibung des Blutes während der Vergiftung sich im allgemeinen gleichsinnig ändert wie der Hämoglobingehalt. Abb. 21 zeigt, daß der Hämoglobinwert von über 17% einer sehr starken Zunahme der Viskositätszahlen entspricht, genau wie oben an der Hand der Tabellen als normaler Befund erwiesen worden ist.

Bei genauer Betrachtung sieht man aber, daß kein völliger Parallelismus zwischen beiden Kurven besteht. Auf Abb. 21 stellt sich zu Beginn der Vergiftung ein geringes Ansteigen der Hämoglobinwerte und gleichzeitig eine geringe Abnahme der Viskosität ein. Auf Abb. 22 tritt zwischen dem zweiten und dritten Tage noch eine leichte Zunahme des Hämoglobingehaltes, aber schon ein deutliches Absinken des Viskositätswertes ein. Daraus ergibt sich, daß außer der Zunahme der roten Blutkörperchen in der Volumeneinheit Blut noch andere Faktoren mitspielen, welche einen, wenn auch geringen Einfluß auf die innere Reibung ausüben. Als solche kommt zunächst die auf der Höhe der Vergiftung zunehmende Kohlensäuremenge im Blute in Betracht. Vielleicht spielen noch andere Einflüsse eine geringe Rolle. So kommt es, daß auf der Höhe der Vergiftung manchmal Viskositätswerte beobachtet werden, welche höher liegen, als den beobachteten Hämoglobinwerten entspricht. So ist auf Abb. 22 bei einem Hämoglobingehalt von 13,99 die Viskosität statt 4,5 auf den Wert von 6,72 gestiegen, und bei einem anderen Versuch fand sich auf der Höhe der Vergiftung 13,58% Hämoglobin und 6,42 Viskosität.

Zusammenfassend läßt sich also auf Grund zahlreicher Bestimmungen sagen, daß bei der Phosgenvergiftung eine Zunahme der Blutviskosität eintritt, welche überwiegend abhängig ist von der Zunahme der Zahl der roten Blutkörperchen in der Volumeinheit und das charakteristische Verhalten zeigt, daß je höher die Hämoglobinwerte im Blut befunden werden, um so steiler die Viskositätswerte ansteigen. Ein genauer Parallelismus zwischen Hämoglobingehalt des Blutes und seiner inneren Reibung ist häufig nicht vorhanden. Auf der Höhe der Vergiftung ist die innere Reibung gelegentlich höher als dem Hämoglobingehalt entspricht. Es ist möglich, daß hierfür die Zunahme der Blutkohlensäure verantwortlich zu machen ist. Auf der Höhe der Vergiftung kann die Blutviskosität bis auf das Doppelte steigen. Wird die

Vergiftung überstanden, so kehrt auch die innere Reibung des Blutes wieder bis zur Norm zurück. —

Auch beim Menschen sind entsprechend hohe Steigerungen der Blutviscosität beobachtet worden. Man hat Werte bis 8,7 und 9,2 gefunden. Dem entspricht, daß auf der Höhe der Erkrankung beim Aderlaß eine auffallend zähe, teerartige Beschaffenheit des Blutes gefunden wird, so daß in diesem Zustand der Aderlaß häufig auf die größten Schwierigkeiten stößt.

Die Zunahme der Blutviskosität bei der Phosgenvergiftung muß den Kreislauf stark beeinträchtigen. Ebenso wie das hochvisköse Blut langsamer durch die Kapillare des Viskosimeters fließt, so strömt es auch langsamer durch die Kapillaren des Kreislaufes. Es kommt infolgedessen zu einer beträchtlichen Verlangsamung des Blutumlaufes. Daß eine solche tatsächlich bei Gaskranken zu beobachten ist, wird später noch bei der Besprechung der Blutgasanalysen gezeigt werden. Der Körper ist nicht imstande, diese Verlangsamung des Kreislaufes infolge der im Laufe von wenigen Stunden stark zunehmenden Blutviskosität durch regulatorische Hilfsmittel — z. B. Gefäßerweiterung — auszugleichen.

Außerdem bedingt die Zunahme der Blutviskosität eine beträchtliche Steigerung der Anforderungen an das Herz. Um ein derartiges zähes, teerartiges Blut fortzubewegen, ist eine größere Herzarbeit erforderlich. Da das Herz auch sonst unter ungünstigsten Bedingungen arbeitet (Erstickung), so ist in der geschilderten Veränderung des Blutes ein Moment zu sehen, durch welches die Herztätigkeit und der Kreislauf mehr oder weniger schwer geschädigt werden.

Die Gerinnbarkeit des stark viskösen Blutes bei der Phosgenvergiftung ist außerhalb des Körpers beträchtlich gesteigert. Daher kommt es auch, daß, wenn man den Aderlaß mit einer Kanüle macht, das Blut in dieser häufig gerinnt. Auch bei den Viskositätsbestimmungen macht sich das sehr störend geltend. Bei der Sektion von Gaskranken findet man dagegen häufig einen Teil des Blutes noch längere Zeit nach dem Tode flüssig. Es ist das eine einfache Erstickungsfolge, da ja bekanntlich nach dem Erstickungstode die Blutgerinnung in der Leiche verzögert ist.

Auch als Erstickungsfolge ist es anzusehen, daß das Herz in der Leiche Gasvergifteter sich nicht kontrahiert, und daß man daher nicht nur die rechte, sondern auch die linke Kammer des Herzens mit Blut gefüllt findet (Tafel IV, Abb. 2).

Dieses Blut zeigt nun bei der Sektion von solchen Gaskranken, welche im Ödemstadium gestorben sind, eine eigentümliche Beschaffenheit. Es fehlt die Sonderung des Blutgerinnsels in Cruor und Speckhaut. Vielmehr findet sich ein ganz gleichmäßiges,

dunkelrotes, nicht geschichtetes Cruorgerinnsel. Die Erklärung hierfür ergibt sich aus dem Vorhergehenden. Das Blut ist so viskös geworden, daß in der Leiche keine Sedimentierung der roten Blutkörperchen mehr eintritt, ehe die Blutgerinnung erfolgt. Infolgedessen kann keine Speckhaut entstehen, welche durch die Gerinnung von Blutplasma nach dem Absetzen der roten Blutkörperchen zustande kommt. Aus dem Gesagten wird verständlich, daß dieser eigenartige Befund bei der Sektion, das Fehlen der Speckhautgerinnsel im Blut des Herzens, sich nur im Ödemstadium findet, wenn die Viskosität des Blutes stark gesteigert ist. Tatsächlich hat Merkel nachgewiesen, daß, wenn der Tod vor dem Eintritt oder nach dem Abklingen des Ödemstadiums erfolgt, Speckhautgerinnsel in der Leiche vorhanden sind. Bei dem großen Reihenversuch an Katzen (S. 37ff.) fanden sich Cruorgerinnsel im Herzen der nach 10—20 Stunden gestorbenen Tiere.

Es wurde oben S. 57 schon darauf hingewiesen, daß man bei vagotomierten, phosgenvergifteten Tieren, bei denen die Ödembildung in der Lunge ausbleibt, bei der Sektion Speckhautgerinnsel findet, während man bei Tieren mit intakten Vagis gerade wie beim Menschen, wenn der Tod im Ödemstadium erfolgt, nur gleichmäßige Cruorgerinnsel zu sehen bekommt (Tafel IV, Abb. 2).

Auf der gesteigerten Blutviskosität beruht es auch, daß man bei der Sektion von Gasvergifteten die großen Arterien (Aorta, Carotis, Iliaca) nicht leer findet, sondern mit einem gleichmäßig roten, nicht geschichteten Cruorgerinnsel erfüllt. Bei Tier VII des Reihenversuches fanden sich in der Aorta und den Nierenarterien schwarzrote geronnene Massen. Mikroskopisch waren auch die kleinen Arterienäste in der Niere und Leber weit geblieben und strotzend mit Blut gefüllt, während normalerweise in den Schnittpräparaten die Arterienäste eng zusammengezogen sind und nur ein kleines Lumen mit vereinzelten Erythrocyten aufweisen (Heitzmann).

Das Verhalten der Blutgase bei der Phosgenvergiftung.

Das Verhalten der Blutgase bei der Phosgenvergiftung wurde nach der Methode von Barcroft-Haldane untersucht, in welche uns Herr Prof. A. Loewy im Physiologischen Institut der Tierärztlichen Hochschule freundlichst einführte. Im ganzen wurden fünf verschiedene Versuche bei vier Tieren angestellt, von denen zwei ausgesprochene „mittlere Dyspnöe" hatten, ein Tier schwerkrank $1^1/_2$ Stunden vor dem Tode „starke Dyspnöe" hatte und ein Tier unmittelbar vor dem Tode war. Die Ergebnisse sind in folgender Tabelle zusammengefaßt:

Blutgase bei der Phosgenvergiftung.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
				Carotis O_2				Jugularis O_2		CO_2		
Versuchsnr.	Tier	Zustand	Hb %	O_2 %	% der Sättigung	O_2 % nach Schütteln mit Luft	Spez. O_2 Capazität	O_2	Ausnutzung	Carotis %	Jugularis %	Differenz
26	C	in extremis	18,56	—	—	22,38	1,205	—	—	—	—	—
26	D	mittlere Dyspnöe	12,95	11,945	77,3	15,449	1,192	—	—	25,25	—	—
26	D $2^1/_2$ h später	„ „	11,30	9,89	73,4	13.474	1,192	—	—	36,58	—	—
27	A	„ „	16,25	10,366	75,9	13,50	0.83	4.913	52,6	40,95	—	—
27	B	starke Dyspnöe $1^1/_2$ h vor d. Tode	21,0	13.03	64,1	20,31	0.968	7,244	44,3	47,08	55,96	8,88

Der Sauerstoffgehalt des arteriellen Blutes — Stab 5 — ist in allen Fällen herabgesetzt. Dieses ergibt sich durch den Vergleich der Zahlen von Stab 5 mit Stab 7, in dem der Sauerstoff desselben Blutes nach ausgiebigem Schütteln mit atmosphärischer Luft angegeben ist. Man sieht — Stab 6 —, daß bei mittlerer Dyspnöe das arterielle Blut, welches in der Norm fast vollständig mit Sauerstoff gesättigt wird, nur zu 73—77% gesättigt ist. Bei starker Dyspnöe geht dieser Wert bis auf 64,1% herunter. Der verminderte Sauerstoffgehalt des arteriellen Blutes macht sich bei menschlichen Patienten durch die ausgesprochene, oft sehr hochgradige Cyanose geltend.

Der Kohlensäuregehalt des arteriellen Blutes beträgt nach Loewy [1]) beim Hunde im Mittel 34,3—44,2%. Die extremen Werte sind 23,9 und 52,4%. In Stab 11 sieht man bei mittlerer Dyspnöe Werte zwischen 25% und 41%, also normalen Gehalt. Bei höchster Dyspnöe findet sich 47%, eine Zahl, die dem Wert im Erstickungsblut (nach Zuntz 49,5%) schon nahekommt. Diese Kohlensäurezahlen im arteriellen Blute sind deshalb von Wichtigkeit, weil sie mit Sicherheit zeigen, daß bei der Phosgenvergiftung es sich nicht um eine Säurevergiftung handeln kann, denn bei dieser sind die Kohlensäurewerte abnorm niedrig. Es wird dadurch der in einem früheren Abschnitt (s. oben S. 105) gezogene Schluß bestätigt.

Auch beim Menschen werden dieselben Verhältnisse gefunden. A. Mayer fand den Kohlensäuregehalt des menschlichen Blutes in der Norm zu 30—33%. Bei leicht Gaskranken wurden ähnliche Werte ermittelt. Bei Schwervergifteten dagegen fand sich auf der Höhe der Erkrankung 47—53% CO_2, in der Rekonvaleszenz sanken die Werte wieder bis zur Norm herunter.

In Stab 7 sieht man, daß die Sauerstoffmengen, welche das Blut beim Schütteln mit atmosphärischer Luft aufge-

[1]) Handbuch der Biochemie 4. I. 26.

nommen hat, sehr verschieden sind. Die Erklärung liegt in dem verschiedenen prozentischen Hämoglobingehalt des Blutes der verschiedenen Tiere — Stab 4. Berechnet man die Sauerstoffaufnahmefähigkeit für je 1 g Hämoglobin, so erhält man die spezifische Sauerstoff-Kapazität — Stab 8. Diese liegt in den ersten 3 Versuchen zwischen 1,192 und 1,205. Bornstein und Müller[1]) fanden die spezifische Sauerstoff-Kapazität bei der Katze in 12 Fällen schwankend zwischen 1,01 und 1,59. Daraus ergibt sich, daß in den 3 Versuchen durch die Phosgenvergiftung das Sauerstoffaufnahmevermögen des Hämoglobins nicht beeinträchtigt wurde, und daß das Blut noch imstande ist, quantitativ die normale Menge Sauerstoff aufzunehmen. In den beiden letzten Versuchen wurden etwas niedrigere Werte gefunden, vermutlich, weil hier das Schütteln des Blutes mit Luft nicht genügend lange durchgeführt worden ist.

In den beiden letzten Versuchen wurde auch der Sauerstoffgehalt des venösen Blutes aus der Jugularis bestimmt — Stab 9. — Vergleicht man diesen mit dem Sauerstoffgehalt des Carotisblutes — Stab 5 —, so erhält man die Ausnutzung des arteriellen Sauerstoffes durch die Gewebe — Stab 10. — Diese beträgt 52,6 und 44,3%. Unter normalen Bedingungen wird der arterielle Sauerstoff zu etwa $^1/_3$ ausgenutzt. Es stellt sich also hier eine abnorm hohe Ausnutzung des Sauerstoffes ein, als deren Ursache eine Verlangsamung des Blutkreislaufes anzusprechen ist. Derselbe Schluß ergibt sich aus dem Vergleiche des Kohlensäuregehaltes im arteriellen — Stab 11 — und im venösen Blute — Stab 12 — Während im venösen Blute des Hundes in der Norm im Mittel 44—50% Kohlensäure enthalten sind, findet sich im letzten Versuche in der Jugularis 55,96% CO_2. Die Differenz zwischen dem CO_2-Gehalte des arteriellen und venösen Blutes — Stab 13 — beträgt 8,88, während sie in der Norm nur zu 5,5—5,9 gefunden wird. Auch dieses spricht für eine Verlangsamung des Blutkreislaufes, wodurch das Blut Zeit bekommt, in den Geweben mehr Kohlensäure aufzunehmen.

Zu dem Schlusse, daß der Kreislauf auf der Höhe der Phosgenvergiftung verlangsamt sei, hatten auch die Viskositätsbestimmungen (s. oben S. 117) geführt. Durch die Gasanalyse wird dieses bestätigt.

Die wichtigste Tatsache, die sich durch die Untersuchung der Blutgase bei der Phosgenvergiftung ergeben hat, ist, **daß auf der Höhe der Erkrankung bei mittlerer Dyspnöe der Kohlensäuregehalt des arteriellen Blutes nicht verändert gefunden wird.** Entsprechend den modernen Anschauungen, nach denen die Blutkohlensäure (bzw. der Wasserstoff-Ionengehalt des Blutes) den wirksamen Reiz für das Atemzentrum abgibt, wird auch bei der Gas-

[1]) Arch. f. d. ges. Physiol. 1907. 470.

erkrankung, solange nicht das Lungenödem gar zu hochgradig ist, die Atmung so geführt, daß der Kohlensäuregehalt des arteriellen Blutes und die Kohlensäurespannung in den Alveolen normal bleibt. Um dieses zu erreichen ist ein bestimmter Grad von Dyspnöe nötig. Die Lunge ist zum Teil mit Flüssigkeit vollgelaufen. Wir müssen uns vorstellen, daß, wenn dann bei normaler Atmung nicht genügend Kohlensäure ausgeschieden wird, und diese dadurch im Blute etwas zunimmt, die Erregung des Atemzentrums und die Zunahme der Dyspnöe stets dafür sorgen, daß der Kohlensäurespiegel wieder bis zur Norm herabgedrückt wird.

Wenn die Erkrankung aber ihren Höhepunkt erreicht und das Lungenödem weiter stark zunimmt, findet sich ein vermehrter Kohlensäuregehalt des arteriellen Blutes. Unter diesen Umständen reicht also auch die stärkste Dyspnöe nicht mehr aus, um die im Körper gebildete Kohlensäure durch die kranke, mit Flüssigkeit gefüllte Lunge herauszuschaffen. Die Kohlensäurestauung im Blute bewirkt jetzt die allerhöchsten Grade der Dyspnöe.

Bei mittlerer Dyspnöe ist also die Atmung imstande, den CO_2-Gehalt des Blutes normal zu halten, nicht aber den O_2-Gehalt. Dieser beträgt im Stadium der mittleren Dyspnöe 73—77%, also nur etwa $^3/_4$ der Norm. Man ersieht hieraus die jetzt allgemein angenommene Lehre, daß der Sauerstoffmangel nicht der eigentliche Reiz für das Atemzentrum sein kann. Zur Erklärung für den merkwürdigen Befund, daß bei mittlerer Dyspnöe wohl der Kohlensäuregehalt, nicht aber der Sauerstoffgehalt des arteriellen Blutes normal ist, können wir die Tatsache heranziehen, daß die Diffusionsgeschwindigkeit der Kohlensäure 25 mal größer als die des Sauerstoffs ist[1]), und daß daher eine mit Ödemflüssigkeit gefüllte Lunge mit ödematös geschwollenen Alveolarwänden sehr viel leichter Kohlensäure ausscheidet als Sauerstoff aufnimmt. Bei schwerster Dyspnöe sinkt der Sauerstoffgehalt noch weiter, in einem Versuche wurde nur 64,1%, also etwa $^2/_3$ der normalen Sättigung gefunden.

Nach einer immer noch verbreiteten Vorstellung sollte auch dieses noch keinen eigentlichen Sauerstoffmangel bedingen. Denn da die Gewebe dem Blute in der Norm nur etwa $^1/_3$ seines Sauerstoffes entziehen, nahm man an, daß Sauerstoffmangel erst eintritt, wenn der O_2-Gehalt des arteriellen Blutes unter 40% sinkt. Nun ist allerdings auf der Höhe der Gaserkrankung die Sauerstoffausnutzung durch die Gewebe wegen der Verlangsamung des Kreislaufes erhöht und kann bis auf 53% steigen. Es müßte also dann schon Sauerstoffmangel eintreten, wenn die Sättigung des arteriellen Blutes unter 60% sinkt.

Nun hat sich aber besonders bei Versuchen über Bergkrankheit herausgestellt, daß die Erscheinungen des Sauerstoffmangels bereits bei einem

[1]) A. Loewy, Handbuch der Biochemie IV. 107. 1908.

wesentlich höheren O_2-Gehalt des arteriellen Blutes auftreten, als man früher annahm. Zum Teil dürfte das darauf beruhen, daß einzelne Organe, wie z. B. das Gehirn, ein größeres O_2-Bedürfnis haben, als der Durchschnitt des Körpers[1]) und daher bereits bei geringerer Herabsetzung des arteriellen Blutsauerstoffes geschädigt werden. Berücksichtigt man dann noch die Folgen der Verlangsamung des Kreislaufes und den gesteigerten O_2-Verbrauch, der durch die erhöhte Arbeitsleistung der Atemmuskeln bei der Dyspnöe bedingt ist, so versteht man das Eintreten von Sauerstoffmangel.

Daß das bei der Gaserkrankung tatsächlich der Fall ist, dafür spricht der Erfolg der Sauerstofftherapie. Bei Schwergaskranken sieht man nach der Sauerstoffeinatmung die Somnolenz, das Koma, etwaige Reizungszustände des Zentralnervensystems schwinden, die erregte Atmung sich wenigstens teilweise beruhigen, den asphyktisch gesteigerten Blutdruck auf normale oder unternormale Werte heruntergehen, während gleichzeitig die Cyanose einer normal-roten Hautfarbe Platz macht. Hieraus ergibt sich, daß die genannten Symptome wenigstens teilweise durch den Sauerstoffmangel bedingt waren. Wir kommen also zu dem Schluß, daß auf der Höhe der Gaserkrankung bei deutlicher Verlangsamung des Kreislaufes und gesteigerter Ausnutzung des Sauerstoffes durch die Gewebe, Sauerstoffmangel auftritt, auch wenn das arterielle Blut noch zu $^2/_3$ mit Sauerstoff gesättigt ist.

In dem früheren Abschnitt, in welchem die mechanischen Veränderungen der Atmung bei der Gaserkrankung besprochen wurden, ist darauf hingewiesen, daß die Atemänderungen nur durch das Ineinandergreifen der mechanischen und chemischen Faktoren begriffen werden können (s. o. S. 88). Wir sind jetzt in der Lage, die Atemänderung zu verstehen:

1. Die Erregung der sensiblen Vagusendigungen in der Lunge führt schon von Anfang an zur Verflachung und infolgedessen zur Beschleunigung der Atmung.

2. Die später eintretende allmähliche Anfüllung der Lunge mit Flüssigkeit bedingt

   a) eine zunehmende Behinderung des Gasaustausches,

   b) eine Schwerbeweglichkeit der Lunge.

3. Infolge des behinderten Gasaustausches kommt es zur Erregung des Atemzentrums durch Kohlensäure und zur Steigerung der Atemtätigkeit. Eine relative Zunahme der Inspirationen wird ermöglicht dadurch, daß bei Erregung des Atemzentrums die Schwelle für den Hering-Breuerschen Reflex erhöht wird. Die Erregung des Atemzentrums wird so weit getrieben, bis der Kohlensäuregehalt des Blutes wieder normal wird.

Die Steigerung der Atemtätigkeit bei schwerbeweglicher Lunge

[1]) Vgl. N. Zuntz, Luftfahrt und Wissenschaft. III. 42. 1912.

(Ödemlunge) äußert sich als objektive Dyspnöe, Zunahme der inspiratorischen und exspiratorischen Pleuradruckschwankungen und hochgradige Anstrengung der Atemmuskeln. Dabei wird aber das Blut nicht vollständig mit Sauerstoff gesättigt, und es kommt zu zunehmendem Sauerstoffmangel, der schließlich Symptome macht.

4. Nimmt das Ödem weiter zu, so wird die Lunge trotz heftiger Dyspnöe mit der im Körper gebildeten Kohlensäure nicht fertig. Es kommt zu CO_2-Stauung, enormer Dyspnöe mit allen ihren mechanischen Äußerungen und auch zu noch stärkerem Sauerstoffmangel.

5. Schließlich kommt es zum Tode durch Erstickung mit sekundärem Versagen des Kreislaufes.

Während wir die Atemänderungen bei der Gaserkrankung auf diese Weise in ihren Grundzügen verstehen können, bleiben noch manche Einzelheiten ungeklärt und bedürfen näherer Untersuchung. So muß die Frage des Sauerstoffmangels noch genauer quantitativ durchforscht werden und seine Folgezustände, z. B. eine etwaige Steigerung des H-Ionengehaltes im Blute u. a. m., untersucht werden.

Das Verhalten der Chlorausscheidung.

Mit Rücksicht auf die Tatsache, daß die Lunge ein chlorreiches Organ ist — Wahlgren[1]) und Padtberg[2]) — und weil bekanntlich bei der Pneumonie eine Chlorretention stattfindet, wurden einige Beobachtungen über den Chlorstoffwechsel gemacht. Dieselben sind aber nur als vorläufige zu betrachten.

Bei 3 normalen Katzen betrug nach unseren Bestimmungen der Gesamtchlorgehalt des Blutes 0,322 — 0,351 — 0,326%, im Mittel 0,333%[3]). Das Blutserum ist chlorreicher, es enthielt 0,406 — 0,420 — 0,390%, im Mittel 0,405%. Die roten Blutkörper haben dagegen einen viel geringeren Chlorgehalt: 0,238 — 0,258 — 0,249%, im Mittel 0,248%[4]).

Bei phosgenvergifteten Tieren ist der Chlorgehalt des Gesamtblutes deutlich vermindert: 0,304 — 0,317 — 0,311%, im Mittel 0,311%. Es beruht dieses im Wesentlichen auf der Bluteindickung, welche zu einer Verminderung des chlorreichen Plasmas und zu einer Vermehrung der chlorarmen Erythrocyten führt. Bei den 3 Versuchstieren stieg das Körperchenvolum im Blute von 44 — 40 — 35% auf 70 — 48 —

[1]) Schmiedebergs Archiv 61, 97. 1909.

[2]) Schmiedebergs Archiv 63, 60. 1910.

[3]) Etwa 1 Jahr früher wurden bei normalen Katzen (vermutlich wegen anderer Ernährung) höhere Chlorgehalte im Gesamtblute gefunden: 0,345—0,379%, im Mittel von 7 Tieren 0,360%.

[4]) Es werden hier nur diejenigen Analysen berücksichtigt, bei denen das Blut unter Luftabschluß defibriniert wurde, da nach den Feststellungen von H. J. Hamburger beim Defibrinieren an der Luft Chlorverschiebungen zwischen Serum und Körperchen eintreten.

52%. Der Chlorgehalt der Erythrocyten betrug nach der Phosgenvergiftung 0,264 — 0,248 — 0,257%, im Mittel 0,256%, war also im Wesentlichen ungeändert. Der Chlorgehalt des Serums wurde nach der Phosgenvergiftung zu 0,402 — 0,415 — 0,376%, im Mittel 0,394% gefunden; war also auch im wesentlichen ungeändert mit einer geringen Verminderung, die allerdings möglicherweise noch in die Fehlergrenzen der Methode fällt, aber doch bemerkenswert ist, da sie sich auch in den 2 Versuchen fand, bei denen die Bestimmungen am gleichen Tiere vor und nach der Vergiftung ausgeführt wurden.

Diese Feststellungen stimmen damit überein, daß nach den S. 57 mitgeteilten Analysen in die Lungen eine Flüssigkeit aus dem Blute übertritt, welche ungefähr den Chlorgehalt des Blutplasmas hat. Es wurden in der aus der durchschnittenen Lunge abgepreßten Ödemflüssigkeit in 5 Fällen Chlorwerte von 0,404 — 0,419 — 0,407 — 0,377 — 0,421%, im Mittel 0,405% gefunden. In der aus der Trachea auslaufenden Ödemflüssigkeit fand sich in 2 Fällen 0,529 und 0,405%. Der erste auffallend hohe Wert beruht vermutlich auf Wasserverdunstung in den Atemwegen.

Hieraus ergibt sich, daß nach den Lungen hin bei der Phosgenvergiftung sehr beträchtliche Chlormengen die Blutbahn verlassen, da ja etwa die Hälfte des Blutplasmas in die Lunge übertritt. Damit steht nun in Übereinstimmung, daß direkt nach der Vergiftung die Chlorausscheidung durch den Harn sehr stark absinkt, und zwar sowohl absolut als auch prozentisch. Tabelle A auf S. 125 gibt die erhaltenen Chlorwerte. In Versuch 28a sinkt der prozentische Chlorgehalt des Harnes um mehr als die Hälfte, in Versuch 28b auf unter ein Viertel. Entsprechend gehen auch die absoluten Chlorwerte herunter. Noch deutlicher sieht man dieses in den Versuchen 29a und b, wo die Chlorausscheidung am Versuchstage fast ganz zurückgeht, auf 3,4 und 6,2 mg, auf 0,03 und 0,019%. An den folgenden Tagen nimmt dann die Chlorausscheidung langsam wieder zu, eine kritische Ausschwemmung großer Chlormengen wie bei der Pneumonie scheint aber nicht einzutreten.

Leider verfügten wir zur Zeit der Ausführung dieser Versuche nicht über die Apparate zur Vornahme von Mikroanalysen auf Chlor im Blute. Man wird nur dann etwas Sicheres über die Ursache der Chlorretention nach Phosgenvergiftung feststellen können, wenn man am gleichen Tier unmittelbar vor und darauf nach der Vergiftung fortlaufende Chlorbestimmungen im Gesamtblute, Plasma, Körperchen, im Harne und womöglich auch in der Lungenödemflüssigkeit vornimmt. Ob sich dann auch, wie bei der Pneumonie des Menschen[1]),

[1]) J. Snapper, Dtsch. Archiv f. klin. Med. 111, 429. 1913. P. v. Monakow, Dtsch. Archiv f. klin. Med. 123, 292. 1917.

A. Chlorausscheidung im Harn.

Versuch 28a.

Tag	Katze 3,2 kg	
	mg	%
Vortag	384	0,68
Versuchstag	**57**	**0,29**

Versuch 28b.

Tag	Katze 2,3 kg	
	mg	%
Vortag	310	1,41
Versuchstag	**83**	**0,33**

Versuch 29a.
Katze 2,8 kg.

Tag	Frißt g	Trinkt ccm	Kot g	Harn ccm	Cl. %	Cl. mg
1.	115 Graupen	?	5	250	0,75	1905
2.	445 Fleisch	100	20	?	?	360
3.	Phosgenvergiftung 1113 ct.					
4.	—	100	—	11	**0,03**	**3,4**
5.	—	90	—	135	0,106	143
6.	90 Fleisch und Fisch	50	—	56	0,24	134
7.	125 Fleisch, Kartoffeln, Bohnen.	35	—	95	0,85	808

Versuch 29b.
Katze 2,5 kg.

Tag	Frißt g	Trinkt ccm	Kot g	Harn ccm	Cl. %	Cl. mg
1.	100 Fleisch	80	10	80	0,24	191,6
	Phosgenvergiftung 113 ct.					
2.	—	19	—	33	**0,019**	6,2
3.	—	25	—	23	0,055	12,6
4.	—	25	—	25	0,15	37,7
5.	—	25	—	38	0,042	16,0

eine Abnahme des Chlor im Plasma zugleich mit der Chlorretention wird feststellen lassen, müssen weitere Versuche ergeben. Die geringe Abnahme des Chlorgehaltes im Serum nach der Phosgenvergiftung, die wir fanden, spricht für einen derartigen Zusammenhang, doch halten wir die Versuche nicht für ausreichend, um daraus sichere Schlüsse über die Ursache der Chlorretention ziehen zu können.

Versuche über
Phosgenvergiftung an der überlebenden, künstlich durchbluteten Lunge.

Nach der bisherigen Darstellung beruht die Kampfgaserkrankung im Wesentlichen auf einer örtlichen Schädigung der Lungenwände durch das eingeatmete Gas, die zu Veränderungen der Atmung, zum Vollaufen der Lunge mit Flüssigkeit und schließlich zur Erstickung

führt. Die Bluteindickung ist eine Folge des Plasmaverlustes des Blutes nach der Lunge hin. Es war erwünscht, dieses alles anschaulich zu demonstrieren und durch besondere Versuche am isolierten Organ zu belegen.

Im einzelnen ergab sich folgende Fragestellung:

1. Kann man an der überlebenden, künstlich durchbluteten Lunge den Erkrankungsprozeß außerhalb des Körpers eintreten sehen und verfolgen?

2. Wie wirkt Phosgen
   a) in kleinen und mittleren Verdünnungen,
   b) in konzentrierter Form

im akuten Versuch auf die isolierte Lunge?

3. Kommt es bei der Einatmung von Phosgen an der isolierten Lunge zu Bronchialmuskelkrampf?

4. Wie verhält sich der Lungenkreislauf
   a) direkt nach der Einatmung von Phosgen,
   b) einige Zeit nach der Vergiftung, vor dem Auftreten des Lungenödems,
   c) im Ödemstadium?

5. Ist tatsächlich der früher gezogene Schluß berechtigt, daß die Bluteindickung auf dem Plasmaaustritt in die Lunge beruht, und läßt sich die Bluteindickung auch am Durchblutungsapparat bei Versuchen an phosgenvergifteten Lungen feststellen?

6. Wie verhält sich die Atmung der isolierten Lunge in den verschiedenen Stadien der Phosgenvergiftung?

Die Beantwortung aller dieser Fragen war durch die zu schildernden Versuche möglich.

Methodik.

Die Versuche wurden mit dem Brodieschen Durchblutungsapparat hergestellt, mit dem der eine von uns durch frühere Arbeiten in seinem Utrechter Laboratorium[1]) vertraut war.

Die Anordnung des Apparates ist folgende (s. Abb. 23):

Das aus der Vene der durchbluteten Lunge abströmende venöse Blut gelangt zunächst in das Glasgefäß *A*, das durch ein eingeschliffenes, mit etwas Quecksilber beschwertes Glasventil geschlossen ist. Dieses dient erstens als Luftfänger, zweitens zum Füllen des Apparates und drittens zum Zusetzen von Giften usw., in unserem Falle von Suprarenin, bei bereits tätigem Apparat. Von hier strömt das Blut in das venöse Reservoir *B*. In diesem ist ein großer dünner Gummi-

[1]) Magnus, Sorgdrager und Storm van Leeuwen, Über die Undurchgängigkeit der Lunge für Ammoniak. 2. Mitteilung. Arch. f. d. ges. Physiol. 155, 275. 1914. Modrakowski, Beobachtungen an der überlebenden Säugetierlunge. 1. Mitteilung. Durchströmungsgeschwindigkeit und Verhalten des Tonus der Gefäße und Bronchien an der überlebenden Katzenlunge. Arch. f. d. ges. Physiol. 158, 509. 1914. Modrakowski, 2. Mitteilung. Über die experimentelle Erzeugung von Lungenödem. Arch. f. d. ges. Physiol. 158, 527. 1914.

condom eingebunden. Das Blut, welches durch die obere Seitenöffnung des Reservoirs einströmt und durch die untere abfließt, bekommt dadurch an dieser Stelle den Nulldruck der Außenluft, ohne mit dieser selbst in Berührung zu kommen. Ist viel Blut im Reservoir vorhanden, so kollabiert der Condom oder weicht nach oben aus; ist das Reservoir dagegen leer, so legt er sich glatt der Wand an. Von hier aus gelangt das Blut in das „Herz" *Cc*, einem Gummifingerling *c*, der durch ein Seitenrohr mit einem senkrechten Glasrohr *C* in Verbindung steht, in welches zwei sehr leicht spielende, mit wenig Quecksilber beschwerte Glasventile sorgfältig eingeschliffen sind. Diese erlauben dem Blute nur in einer Richtung zu strömen. Die bisher beschriebenen Teile sind so aufgestellt, daß das Blut einfach der Schwere folgend aus der Vene durch *A* und *B* dem Herzen zufließt. Das Organ muß also relativ hoch gelagert werden.

Das „Herz" wird durch einen Motor getrieben, der zunächst die Stange *E* bewegt, die sich um die Achse *E* dreht. In die Stange *E* ist ein Schraubengewinde eingeschnitten, an dem sich die Mutter *d* hin und her bewegen läßt. An der Mutter ist eine Stange befestigt, welche den Stempel der Spritze *D* bewegt. Ist die Mutter

Abb. 23.

d nach oben verschoben, so macht die Pumpe große Exkursionen; ist sie nach unten verschoben, kleine. Durch Verstellen der Mutter *d* kann man, während der Apparat im Gange ist, die Hubhöhe der Spritze *D* und damit das Schlagvolumen des Herzens auf jeden beliebigen Wert einstellen. Die Öffnung der Spritze *D* mündet durch einen Kautschukstopfen in ein Glasrohr, in welches der Gummifingerling *c* luftdicht eingefügt ist. Spritze und Glasrohr sind mit Wasser gefüllt. Wenn die Spritze „drückt", so wird der Gummifingerling zusammengepreßt und Blut nach der arteriellen Seite ausgetrieben (Systole); wenn die Spritze saugt, tritt Blut von der venösen Seite in das Herz ein (Diastole).

Vom Herzen wird das Blut in das arterielle Reservoir *F* gepumpt, das dieselbe Form wie das venöse Reservoir *B* besitzt. Auch in diesem kommt das Blut nicht mit der Luft in Berührung, sondern wird durch einen großen Gummicondom von ihr getrennt. Im Gegensatz zum venösen Reservoir steht aber das Innere des Condoms nicht mit der Außenluft, sondern mit einer Druckeinrichtung in Verbindung. Aus der Druckluftleitung strömt Luft durch das Quecksilberventil, das man in wechselnder Höhe einstellen kann, so daß im Inneren des Condoms stets ein konstanter Druck aufrechterhalten wird, der auf jeder gewünschten Höhe einzustellen und während des Versuches leicht zu verändern ist und sich durch den Condom dem Blute im Reservoir mitteilt, ohne daß dieses mit der

Luft in Berührung kommt. Vom arteriellen Reservoir fließt das Blut zur Lunge. Auf dem Wege dahin ist ein Hg-Manometer *M*, ein Thermometer *K* und ein Gerinnselfänger *L*, ein mit Glaswolle beschicktes, kugelförmig erweitertes Rohr eingeschaltet. Das arterielle Reservoir befindet sich in einem großen Becherglas mit Wasser, dessen Temperatur durch einen Thermoregulator auf 42–44° konstant gehalten wird. So wird das Blut auf seinem Wege durch das arterielle Reservoir und den abführenden Schlauch hinreichend erwärmt, so daß es mit einer Temperatur von 30–36° in die Lunge gelangt, was für die Lunge eine genügende Blutwärme ist.

Wenn der Apparat im Gange ist, dann dient das „Herz" ausschließlich zu dem Zwecke, um das Blut aus dem venösen in das arterielle Reservoir zu befördern, dagegen nicht zur Erzeugung des arteriellen Druckes. Dieser wird allein durch die Druckluftleitung und das Quecksilberventil *H* bestimmt. Man kann also das Schlagvolumen des Herzens wechseln lassen, ohne den Druck in der arteriellen Leitung zu verändern. Während des Versuches wird nun das Schlagvolumen des Herzens mit Hilfe der Schraubenmutter *d* so eingestellt, daß das Blutniveau in den beiden Reservoiren konstant bleibt. Dann befördert das Herz in der Zeiteinheit genau dieselbe Blutmenge wie durch das Organ strömt. Jede Gefäßerweiterung im Organ äußert sich dadurch, daß die Blutmenge im venösen Reservoir zu- und im arteriellen abnimmt, jede Gefäßverengerung durch Zunahme des Blutes im arteriellen und Abnahme im venösen Reservoir. Man kann also Veränderungen der Gefäßweite im Organ direkt am Apparat sehen, und wenn sie dauernd sind, durch Drehen der Mutter kompensieren. Will man die Änderungen der Gefäßweite bzw. der Strömungsgeschwindigkeit graphisch aufzeichnen, so braucht man nur in die obere Öffnung des venösen Reservoirs einen durchbohrten Stopfen mit einem kurzen Glasrohr zu stecken und dieses durch einen Gummischlauch mit einem Volumschreiber (Pistonrekorder) zu verbinden. Ein Ansteigen des Hebels bedeutet dann eine Zunahme des Blutstroms, eine Gefäßerweiterung, ein Absinken dagegen eine Gefäßverengerung. Bei jedem Pulse des Herzens schlägt der Pistonrekorder aus. Man kann die Größe dieser Pulsationen zur Berechnung der absoluten Kreislaufgeschwindigkeit benutzen (s. Modrakowski a. a. O.). Wir haben es jedoch vorgezogen, zu diesem Zwecke das Blut aus dem *T*-Rohr *N* jeweils 10–20 Sekunden abfließen zu lassen, mit einem Maßzylinder aufzufangen und auf diese Weise die Strömungsgeschwindigkeit direkt zu messen. Man erhält auf diese Weise genauere Werte. Das aufgefangene Blut wird durch den Einfülltrichter *A* wieder in den Apparat gegossen.

Wie man sieht, erlaubt der Apparat ein sehr einfaches Variieren aller für den Kreislauf nur irgendwie in Betracht kommenden Faktoren. Er hat den großen Vorteil, daß jedes Schäumen des Blutes ausgeschlossen ist, weil dieses nirgends mit Luft in Berührung kommt. Die Arterialisierung wird durch die künstlich geatmete Lunge selber besorgt. Die Lunge wurde stets mit unverdünntem Blut normaler, nicht vergifteter Katzen durchblutet. Die zugesetzte Blutmenge schwankte zwischen 110 und 150 ccm. Der arterielle Druck betrug in den einzelnen Versuchen zwischen 20 und 40 mm Hg. Meist betrug er 30 mm. Der Druck auf der venösen Seite der Lunge wurde zu – 2 mm Hg gemessen. Die Tätigkeit des Herzens führt zu leichten pulsatorischen Schwankungen im arteriellen Reservoir, was für die Durchströmung nur von Vorteil sein kann.

Während der Durchblutung war die Lunge in einen Plethysmographen eingeschlossen. Dieser bestand aus einem Glasgefäß mit vierfach durchbohrtem Stopfen. Durch zwei der Öffnungen wurde der arterielle Zufluß und venöse Abfluß, durch die dritte die Trachealkanüle zur künstlichen Atmung geleitet. Die vierte diente zur Verbindung mit einem einfachen Volumschreiber, der die Atemexkursionen der künstlich geatmeten Lunge auf dem Kymographion verzeichnete.

Da die künstliche Atmung während des ganzen Versuches konstant gehalten wurde, ergaben sich sehr regelmäßige Kurven, auf denen Veränderungen in der Atmung, z. B. durch Bronchialmuskelkrampf, auf das deutlichste zu erkennen waren.

Die Katzen wurden in Äthernarkose aus beiden Carotiden verblutet und danach durch eine Trachealkanüle während der ganzen Präparation kräftig künstlich geatmet, was für den guten Zustand der Lunge beim Durchblutungsversuch von Bedeutung zu sein scheint. Der Thorax wurde in der Mittellinie gespalten und durch kräftige Fäden auseinandergehalten. Durch einen Einschnitt in die rechte Herzkammer wurde dann eine weite Glaskanüle in die Arteria pulmonalis eingeschoben und mit einer Ligatur festgebunden, welche zugleich den Anfangsteil der Aorta mit umschnürte. Eine zweite Glaskanüle zur Abfuhr des Blutes aus der Lunge wurde in das linke Herzohr eingebunden. Darauf wurde eine Tabaksbeutelnaht um die Basis beider Ventrikel gelegt und fest zugeschnürt. Dieselbe muß so liegen, daß die Einmündungsstellen der von den Unterlappen der Lunge herkommenden Lungenvenen nicht mit abgeschnürt oder verengt werden. Nunmehr müssen, was für das Gelingen der Durchblutung von größter Wichtigkeit ist, alle Blutgerinnsel aus den Kanülen auf das sorgfältigste entfernt werden. Darauf wird das Präparat mit den Durchblutungs- und der Trachealkanüle des Plethysmographen verbunden, die Lunge schonend aus dem Thorax herauspräpariert, die zuführende Kanüle mit defibriniertem Blut gefüllt und unter sorgfältiger Vermeidung aller Luftblasen mit dem arteriellen Schlauch des vorher mit defibriniertem, unverdünntem Blut beschickten Durchblutungsapparates verbunden. Wenn dann auch der abführende Schlauch an die Lunge angeschlossen ist, kann der Versuch beginnen.

Meist kommt bei einem Durchblutungsdruck von 30 mm Hg die Durchblutung alsbald in Gang. Selten ist ein höherer Durchblutungsdruck (40 mm) erforderlich. Bei 40 mm Hg ist die Durchblutungsgröße in den meisten Fällen etwa doppelt bis dreifach so groß als bei 30 mm.

In vielen Versuchen ist infolge der Präparation eine leichte tonische Verengerung der Lungengefäße und der Bronchien eingetreten, so daß die Durchblutung zunächst noch gering und die Atemexkursionen klein sind. Man kann beides durch eine geeignete Dosis Suprarenin beheben. Meist genügen 0,3 bis 0,4 ccm, 0,01% Suprarenin. Darauf erfolgt eine sehr wesentliche Beschleunigung des Blutstromes und eine Vergrößerung der Atemexkursionen, welche beide meist für die Dauer des Versuches anhalten. In allen Versuchen, in denen die Atmung oder die Durchblutung von Anfang an nicht hochgradig sind, muß durch Adrenalinzusatz festgestellt werden, ob das nicht auf dem geschilderten Krampf der Gefäße und Bronchien durch die Präparation beruht.

Wie auch Modrakowski gefunden hat, nimmt bei Verwendung normaler Lungen die Durchblutungsgröße im Laufe der ersten Stunden häufig zu. Abnahme der Durchblutung deutet stets auf irgendeinen pathologischen Vorgang.

Während der Durchblutung muß man durch Verstellen der Schraubenmutter *d* stets dafür sorgen, daß das Herz so viel Blut fördert, als durch das Organ durchfließt. Man erkennt das aus dem horizontalen Verlauf der Durchblutungskurve.

Die Temperatur des Wasserbades soll nicht über 44° C steigen. Erreicht das Wasserbad aus Versehen Temperaturen von 49—52°, so wird das Blut so verändert, daß der Blutfluß durch die Lunge wesentlich abnimmt.

Hämoglobinbestimmungen des Durchblutungsblutes wurden mit dem Apparat von Fleischl-Miescher ausgeführt. Bei der Durchblutung normaler Lungen findet infolge von Wasserverdunstung bei der künstlichen Atmung trockener Luft eine allmähliche Zunahme der Konzentration des Blutes statt. Um diese

zu vermeiden, wurde die Atmungsluft mit Wasserdampf gesättigt. Zu diesem Zwecke strich die durch eine Glühlampe erwärmte Luft der künstlichen Atmung durch einen schräggestellten Liebigschen Kühler, der zur Hälfte mit Wasser und zahlreichen kurzen Glasröhren gefüllt war und durch eine kleine Flamme mäßig erwärmt wurde. Auf diese Weise wird die Wasserverdunstung in der Lunge vermieden, und der Hämoglobingehalt des Durchblutungsblutes bleibt in Normalversuchen konstant.

Wenn sich dagegen Lungenödem entwickelt, steigt infolge des Plasmaverlustes die Hämoglobinkonzentration des Blutes. Da die Anfangsblutmenge bekannt ist, kann man aus den steigenden Hämoglobinzahlen den Flüssigkeitsverlust des Blutes quantitativ berechnen.

Zur Kontrolle läßt sich aber auch die Gewichtszunahme der Lunge mit der Wage direkt feststellen. Zu diesem Zwecke wird der Plethysmograph auf eine Wage gestellt und während des Fortganges der Durchblutung alle 5 Minuten gewogen. Ändert man in der Lage der zum Plethysmographen führenden Gummischläuche, die auf geeignete Weise fixiert sein müssen, nichts, so läßt sich die Gewichtszunahme der Lunge während des Versuches gut verfolgen. Beim Auftreten von Lungenödem müssen Gewichtszunahme der Lunge und Flüssigkeitsverlust des Blutes, berechnet nach den Hämoglobinzahlen, einander nahezu entsprechen.

Um in die normale Lunge während des Versuches Phosgenluftgemische mit der künstlichen Atmung einblasen zu können, wurde in folgender Weise vorgegangen: Die Schlauchleitung der künstlichen Atmung wurde gegabelt und konnte nach Willkür durch eine von zwei großen 6 l haltenden Glasflaschen geleitet werden. In jedem derartigen Versuche wurde am Anfange festgestellt, daß Umwechseln des Weges von einer Flasche zur anderen keine wesentliche Änderung der Atemexkursionen hervorrief. Wie Abb. 24, I und 25, I zeigen, sind die Atemexkursionen beim Umwechseln nicht vollständig unverändert. Es wurde zur Zuleitung von Phosgen stets die Flasche benutzt, bei welcher die Atemexkursionen am größten waren. Nachdem in der Gaskammer von 8 cbm Inhalt ein Phosgenluftgemisch von der beabsichtigten Konzentration hergestellt war, wurde dieses längere Zeit durch die Glasflasche durchgesaugt und diese dann in die Gabelung des Schlauches der künstlichen Atmung eingefügt. Wurde dann von der mit Normalluft gefüllten Flasche I auf die mit Phosgen beschickte II umgeschaltet, so blies die künstliche Atmung 6 l Phosgenluftgemisch in die Lunge. Die Dauer der Einblasung war durch den Geruch zu erkennen. Der Vergleich der erhaltenen Atemkurve mit der vorher gewonnenen Normalkurve bei Umschaltung ohne Phosgen ließ erkennen, ob durch das Phosgen irgendwelche Veränderungen der Atmung hervorgerufen wurden. In einem Versuche wurde auch reines unverdünntes Phosgen eingeblasen; hierbei wurden Gasmasken getragen.

Man tut gut, die Versuche an aufeinanderfolgenden Tagen zu machen. Wenn der Apparat länger als 3 Tage unbenutzt gestanden hat, so mißlingt gewöhnlich der erste Versuch nach einer solchen Pause wegen schlechten Blutflusses durch die Lunge. Eine Erklärung hierfür konnte bisher nicht gefunden werden.

Im ganzen wurden 32 Versuche angestellt. Ausserdem können noch einige Normalversuche aus der Arbeit von Modrakowski zum Vergleich mit herangezogen werden.

Normalversuche.

Als Beispiel für den Verlauf eines Normalversuches sei folgendes Protokoll gegeben:

Versuch 225. 18. IX. 17.

Im Durchblutungsapparat 140 ccm normales, unverdünntes Katzenblut. Durchblutung einer gesunden Lunge von einer Katze von 1,5 kg.

11h 00′ Beginn.

11. IX. 0,3 ccm 0,01 proz. Suprarenin in den zur Lunge führenden Schlauch eingespritzt. Darauf beträchtliche Zunahme der vorher mäßigen Atembewegungen. Die Atmung bleibt bis zum Schluß des Versuches sehr gut.

Bestimmung des Hämoglobingehaltes und des Gewichtes des Lungenplethysmographen.

Der Verlauf des Versuches ergibt sich aus folgender Tabelle:

Zeit	Temperatur	Arterieller Druck	Durchfluß pro kg.	Hämoglobingehalt	Gewicht des Plethysmographen.
11h 10′		30	21		935
11h 12′				9,91%	
11h 16′	33°	32	34		
11h 21′		32	38		931
11h 29′	33°	32	42		931
11h 42′	33°	31	50	9,57%	931
11h 55′	34°	31	58		
12h 05′		30	58		
12h 12′	34°	30	56	9,61%	931

12h 14′ Schluß des Versuches. Die Lunge ist von normaler Farbe. Auf dem Durchschnitt kein Ödem. Lungengewicht 10,6 g pro kg.

Ergebnis: Vortrefflicher Normalversuch. Andauernd gute Atmung. Der Durchfluß steigt im Laufe von 55 Minuten auf 58 ccm pro kg bei einem Druck von 30—31 mm Hg. Der Hämoglobingehalt des Durchblutungsblutes steigt nicht an. Das Lungengewicht bleibt konstant. Am Schluß beträgt das Lungengewicht 10,6 g pro kg. Lungenödem ist nicht aufgetreten.

In anderen Normalversuchen betrugen die Lungengewichte am Schluß 10,0, 8,8, 7,4 g pro kg. (Das normale Lungengewicht der Katze schwankt zwischen 7 und 8 g pro kg.) In einigen Versuchen, die noch als normale zu betrachten sind, fanden sich Lungengewichte von 14,7 und 14,6 g pro kg, ohne daß sich Lungenödem entwickelte. In anderen Versuchen, bei denen es wegen verschiedener Versuchsfehler zur Entwicklung von Lungenödem kam, fanden sich zum Schluß sehr viel höhere Lungengewichte (21, 22, 24 und 26 g pro kg).

Einfluß der Einatmung von Phosgenluftgemischen auf Bronchialmuskeln und Lungengefäße.

In den in diesem Abschnitt beschriebenen Versuchen wurden normale Lungen mit normalem, unverdünntem Katzenblut durchblutet. Die Atembewegungen wurden graphisch registriert, die Durchblutungsgröße entweder registriert oder direkt gemessen. Nachdem eine genügend lange Normalperiode verstrichen war, wurde mit Hilfe

der oben beschriebenen Einrichtung 6 l Phosgenluftgemisch in Konzentrationen, welche von 200—800 mg im cbm wechselten, mit der künstlichen Atmung in die Lunge eingeblasen und festgestellt, ob sich die Atmungskurve und die Durchblutung dabei änderten.

Zunächst seien 2 Beispiele für die Einatmung von 200 mg Phosgen im cbm gegeben.

Versuch 214. (Siehe Abb. 24.) 13. VII. 17.
Im Apparat 140 ccm unverdünntes Katzenblut.
Lunge einer 2,8 kg schweren gesunden Katze.

Abb. 24. Versuch 214. — 13. VII. 17. — Einblasen von Phosgen (200 mg im cbm) hat keinen Einfluß auf die Atembewegungen und die Durchblutung. — Katzenlunge: Durchblutung nach Brodie. Oben: Aufzeichnung der Atembewegungen. Unten: Aufzeichnung der Durchblutung. Katze 2,8 kg. — I. Umschaltung der Atemflaschen. Zuerst Flasche I, bei A Flasche II (Vergrößerung der Atembewegungen), bei A_1 Flasche I. — II. A. Unter Umschaltung auf Flasche II wird 6 l Phosgenluftgemisch mit der künstlichen Atmung in die Lunge geblasen. Konzentration 200 mg im cbm. Sofort starker Phosgengeruch. — B. Phosgengeruch verschwunden. — Keine Änderung der Atembewegungen und der Durchblutung. — Durchfluß 11 ccm pro kg bei 40 mm Hg Druck.

$12^h\ 00'$ Beginn. Der Blutdurchfluß durch die Lunge ist gering. $12^h\ 12'$ Durchfluß 30 ccm.

Auf Abb. 24, I sind oben die Atembewegungen, unten die Durchblutung graphisch registriert. Bei *A* findet Umschaltung der Atemflaschen statt, welche noch kein Phosgen enthalten. Bei *A* wird von Flasche I auf Flasche II umgeschaltet, bei A_1 wieder auf Flasche I zurückgeschaltet. Man erkennt, daß bei Atmung durch Flasche II die Atembewegungen größer werden. Daher wird danach das Phosgen in die Flasche II eingefüllt.

Auf Abb. 24, II sieht man die Wirkung der Phosgeneinblasung um $12^h\ 40'$. Flasche II war aus der großen Gaskammer mit 6 l Phosgenluftgemisch (200 mg im cbm) gefüllt worden. Bei *A* beginnt die Phosgeneinblasung. Kurz darauf ist starker Phosgengeruch im Seitenrohr der Trachealkanüle wahrzunehmen. Der

Erfolg der Umschaltung äußert sich in einer Vergrößerung der Atembewegungen, die ausschließlich mechanisch durch die Apparatur bedingt ist (siehe Abb. 24, I). Danach ändern sich aber die Atembewegungen in keiner Weise und bleiben auch für den Rest des Versuches unvermindert. Bei *B* ist der Phosgengeruch der Atemluft verschwunden.

Ebensowenig ändert sich die Durchblutung nach dem Einblasen des Phosgens. Die Durchblutungskurve verläuft vollkommen horizontal, so wie man das selbst in Normalversuchen nur selten sieht.

Ergebnis: Sehr gleichmäßiger Versuch bei guter künstlicher Atmung und geringem Durchfluß. Einblasen von Phosgen (200 mg im cbm) läßt die Atembewegungen und den Durchfluß vollständig ungeändert. Es tritt weder eine Verengerung der Bronchen noch der Lungengefäße ein.

Versuch 216. 19. VII. 17.

Im Apparat 115 ccm normales Katzenblut. Durchblutung der Lunge einer gesunden Katze von 2,8 kg.

11h 35′ Beginn.

Temperatur 33°. Durchblutungsdruck 40 mm Quecksilber. Sehr lebhafter Durchfluß. Atemschreibung defekt.

Der Normaldurchfluß beträgt bei 2 Messungen 54 und 58 ccm pro kg. Darauf werden 6 l Phosgenluft (200 mg im cbm) eingeblasen, wobei starker Phosgengeruch auftritt. Die Durchblutung beträgt 5 Minuten später 56 ccm pro kg.

Der Versuch wird noch 9 Minuten weitergeführt. Am Schlusse ist die Lunge von normaler Farbe, zeigt kein Ödem und wiegt 12 g pro kg.

Ergebnis: Einblasen von Phosgen (200 mg im cbm) bewirkt keine Änderung des Durchflusses durch die Lunge.

In einem weiteren Versuch (Nr. 215) blieb nach derselben Konzentration Phosgen die Atmung vollständig ungeändert.

Aus diesen Versuchen ergibt sich, daß Einblasen von Phosgen, selbst in einer Konzentration, welche wesentlich höher liegt als die zu unseren sonstigen Versuchen benutzten Konzentrationen von 20—100 mg pro Kubikmeter, sowohl die Atembewegungen wie auch die Durchblutung der gesunden Lunge vollständig unbeeinflußt läßt.

Der nachfolgende Versuch wurde mit noch höheren Phosgenkonzentrationen (300 und 400 mg im cbm) angestellt.

Versuch 217. 20. VII. 17. (Siehe Abb. 25.)

Im Apparat 140 ccm normales Katzenblut. Durchblutung der Lunge einer gesunden Katze von 1,8 kg.

12h 10′ Beginn. Zusatz von 1/2 ccm 0,01proz. Suprarenin zum Durchströmungsblut.

12h 12′. Temperatur 30°. Bei einem Druck von 38 mm Hg ist der Durchfluß 67 ccm pro kg.

Der Durchblutungsdruck wird darauf herabgesetzt.

Auf Abb. 25, I sieht man den Einfluß der Umschaltung der Atemflaschen. Bei Einschaltung von Flasche II bei *A* werden die Atembewegungen größer. Diese Flasche wird nachher mit Phosgen gefüllt.

Auf Abb. 25, II sieht man den Erfolg der um 12h 40′ vorgenommenen Ein-

blasung von Phosgen in einer Konzentration von 300 mg im cbm. Bei *A* wird umgeschaltet. Es tritt zunächst die mechanisch bedingte Zunahme der Atembewegung ein. Darauf erfolgt aber sofort ein Absinken der Exkursionen, das nach einiger Zeit allmählich vorübergeht. Es ist zu einer temporären Verengerung der Bronchen infolge der Phosgeneinatmung gekommen. Die Durchblutung betrug vorher ($12^h 35'$) 60 ccm pro kg bei einem Druck von 31 mm Hg. 4 Minuten nach der Phosgeneinblasung beträgt die Durchblutung 73 ccm pro kg bei dem-

Abb. 25. Versuch 217. — 20. VII. 17. — Einblasen von Phosgen (300 und 400 mg im cbm) bewirkt keine Änderung der Durchblutung und geringe vorübergehende Verengerung der Bronchen. — Katzenlunge. — Durchblutung nach Brodie. Aufzeichnung der Atembewegungen. Katze 1,8 kg. — I. Umschaltung der Atemflaschen. Zuerst Flasche I, bei A Flasche II (Vergrößerung der Atembewegungen), bei A_1 Flasche I. — II A. Unter Umschaltung auf Flasche II wird 6 l Phosgenluftgemisch mit der künstlichen Atmung in die Lunge geblasen: Konzentration 300 mg im cbm. Vorübergehende Abnahme der Atembewegungen durch Bronchialmuskelkontraktion. — B. Phosgengeruch verschwunden. Durchblutung vorher 60 ccm pro kg, nachher 73 ccm bei 31 mm Hg Druck. — III A und B. Dasselbe nach 400 mg Phosgen im cbm. — Durchblutung wieder 37 ccm pro kg bei 25 mm Hg Druck, nachher 33 ccm bei 24 mm Hg Druck.

selben Durchblutungsdruck. Es hat also keine Abnahme des Durchflusses stattgefunden; derselbe hat nur in normaler Weise weiter zugenommen.

Daß es sich bei der Abnahme der Atembewegungen nach Phosgen in diesem Falle nicht um einen Zufall gehandelt hat, ersieht man aus Abb. 25, III. Hier wurde um $1^h 00'$ in dieselbe Lunge eine noch höhere Phosgenkonzentration (400 mg im cbm) eingeblasen. Der Erfolg ist genau der gleiche, nach der mechanisch bedingten Zunahme der Atembewegung erfolgt eine vorübergehende Verminderung derselben durch geringgradigen Bronchialmuskelkrampf. Der Durchblutungsdruck war inzwischen herabgesetzt worden. Vor der Phosgeneinblasung betrug

die Durchblutung 37 ccm pro kg bei 25 mm Hg Druck. 7 Minuten nach Beginn der Phosgeneinatmung war die Durchblutung 33 ccm pro kg bei dem etwas niedrigeren Druck von 24 mm Hg. Für die geringe Abnahme ist die Verminderung des Durchblutungsdruckes verantwortlich.

Ergebnis: Einblasen von Phosgen in einer Konzentration von 300 und 400 mg im cbm bewirkt bei einer normalen Lunge vorübergehende Abnahme der Atembewegungen durch geringfügigen Bronchialmuskelkrampf, während die Durchblutung ungeändert bleibt.

Die Lunge wog am Schluß des Versuches 12 g pro kg, war nicht gebläht, überall schön hellrot gefärbt, von normaler Konsistenz und kollabierte gut.

Die in dem vorhergehenden Versuche beobachtete vorübergehende Verengerung der Bronchen nach höheren Phosgenkonzentrationen ist aber kein konstantes Versuchsergebnis. Der nachfolgende Versuch zeigt, daß sie selbst bei der Einblasung noch höherer Konzentrationen in die Lunge fehlen kann.

Versuch 218. 23. VII. 17. (Siehe Abb. 26.)

Im Apparat 135 ccm Blut. Durchströmung einer gesunden Lunge von einer Katze von 2,5 kg.

$11^h 30'$ Beginn.

Sehr guter Durchfluß. Temperatur 31—32°.

Von $12^h 08'$ bis $12^h 34'$ werden bei einem Durchblutungsdruck von 28 mm Hg folgende Durchflußwerte bestimmt: 68, 71, 67, 65, 67, 68 ccm pro kg. Auf Abb. 26, I sieht man die Wirkung einer Einblasung von 600 mg Phosgen im cbm (um $12^h 37'$) auf die Atembewegungen. Abgesehen von der mechanisch bedingten Zunahme der Atemexkursionen ist eine Veränderung der Kurve nicht zu erkennen. Ein Bronchialmuskelkrampf tritt nicht ein. Ebensowenig ändert sich die Durchblutung; 4 Minuten nach der Phosgeneinblasung wird der Durchfluß zu 65 ccm pro kg bei unverändertem Durchblutungsdruck gemessen.

Dasselbe ergab sich bei Einblasung von 800 mg im cbm in dieselbe Lunge um $12^h 56'$ (Abb. 26, II). Eine Verminderung der Atembewegungen ist nicht zu erkennen. Die Durchblutungskurve hat einen fast horizontalen Verlauf. Die vortreffliche Durchblutung ist an den großen Pulsen zu erkennen. Spontane Schwankungen der Gefäßweite, wie sie schon von Modrakowski beschrieben wurden, sind deutlich. Die Durchblutungsgröße beträgt bei herabgesetztem Durchblutungsdruck (23 mm Hg) vor der Einblasung 56 und 53 ccm pro kg; 3 Minuten nach Beginn der Einblasung 55 ccm pro kg.

Am Schluß des Versuches zeigt die Lunge normales Aussehen und wiegt 10 g pro kg.

Ergebnis: Einblasen von Phosgen in Konzentrationen von 600 und 800 mg im cbm bewirkt keine Änderung der Atembewegungen und des Durchflusses.

Die bisher geschilderten Versuche ergaben:

Einblasen von Phosgen in den gebräuchlichen Verdünnungen und in höheren Konzentrationen bis zu 800 mg im cbm läßt im akuten Versuch die Durchblutung der Lunge völlig unbeeinflußt.

Eine Veränderung der Bronchen trat bei Verdünnungen bis 200 mg

im cbm niemals auf. Bei 300 und 400 mg im cbm kann es zu geringfügigem, vorübergehendem Bronchialmuskelkrampf kommen; derselbe ist aber nicht regelmäßig zu beobachten und fehlt in einem Versuche mit 600 und 800 mg im cbm. Eine praktische Bedeutung dürfte dieser schwachen, kurzdauernden Verengerung kaum zukommen.

Dagegen ist sie vom theoretischen Standpunkt nicht unwichtig. Man hat bei der Einatmung reizender Gase bisher hauptsächlich an die Möglichkeit eines reflektorischen Bronchialmuskelkrampfes gedacht, der von der Schleimhaut der oberen Luftwege, besonders der Nase, ausgelöst wird. Bei den Versuchen an der isolierten Lunge fallen diese reflektorischen Einflüsse weg, und man hat es ausschließlich mit der Wirkung der eingeatmeten Gase auf die Bronchialwände selber zu tun. Phosgenkonzentrationen von 300 und 400 mg im cbm können also gelegentlich eine direkte Erregung der Bronchialmuskulatur (bzw. ihrer Nerven) hervorrufen.

Abb. 26. Versuch 218. — 23. VII. 17. — Einblasen von Phosgen (600 und 800 mg im cbm) hat keinen Einfluß auf die Atembewegungen und die Durchblutung. — I. Atembewegungen. — II. Oben: Atembewegungen, unten: Durchblutung. Katzenlunge (Katze 2,5 kg). Durchblutung nach Brodie. — I A. Unter Umschaltung auf Flasche II wird 6 l Phogenluftgemisch mit der künstlichen Atmung in die Lunge geblasen: Konzentration 600 mg im cbm. Keine Änderung der Atembewegungen. Durchblutung vorher 65—68 ccm pro kg bei Druck 28, nachher 65 ccm. — B. Phosgengeruch verschwunden. — II A. Dasselbe mit 800 mg im cbm Phosgen. Keine Änderung der Atembewegungen und der Durchblutung. Durchblutung vorher 53, nachher 55 ccm pro kg bei Druck 23 mm Hg. — B. Phosgengeruch verschwunden.

Einfluß der Einatmung von konzentriertem Phosgen auf Bronchialmuskeln und Lungengefäße.

Sehr viel hochgradiger ist der Einfluß der Ein-

atmung konzentrierten Phosgens auf die isolierte Lunge. Das ergibt sich aus nachfolgendem Versuchsbeispiel:

Versuch 220. 27. VIII. 17. (Abb. 27.)

Im Apparat 120 ccm normales, unverdünntes Katzenblut. Durchblutung der gesunden Lunge einer Katze von 3,5 kg.

11h 20′ Beginn. Zusatz von 1/2 ccm 0,01proz. Suprarenin. Temperatur 32°. Durchblutungsdruck während des ganzen Versuches unverändert 30 mm Hg.

Auf Abb. 27, I sieht man zunächst den Einfluß der Umschaltung der Atemflaschen auf die Atembewegungen. Bei Atmung durch Flasche II, welche später für die Einblasung von Phosgen benutzt wird, nehmen die Atmungen etwas an Größe zu (bei *A*).

Auf Abb. 27, II sieht man den Erfolg der Einblasung von 6 l reinem Phosgen mit Hilfe der künstlichen Atmung in die Lunge. Die Atembewegungen sind vorher gut und regelmäßig. Die Durchblutung beträgt nach zwei Bestimmungen 25 ccm pro kg.

Um 11h 54′ wird Phosgen eingeblasen. Sofort nach dem ersten Atemzuge bräunt sich die Lunge fleckig an der Oberfläche, während andere Lungenpartien die normale hellrote Farbe behalten. Im Laufe der nächsten Minuten nehmen die braunen Flecken an Zahl und Ausdehnung zu.

Sofort nach Beginn der Phosgeneinblasung kommt es zu starkem Bronchialmuskelkrampf. Die Atemexkursionen werden kleiner, und man erkennt an dem Ansteigen der Fußpunkte der Kurve den Eintritt von Lungenblähung. Die Atembewegungen werden immer kleiner und sind am Schluß der Kurve fast unmerklich geworden.

Die Durchblutung sinkt ebenfalls, wie man aus der Kurve erkennt, steil ab. Der Hebel des Pistonrekorders wird bei *b* nach oben gestellt, während gleichzeitig das Schlagvolumen des Herzens beträchtlich vermindert wird, wie man aus dem Kleinerwerden der Pulse sehen kann. Trotzdem sinkt die Durchblutungskurve noch weiter steil ab. Die direkte Messung der Durchblutungsgröße ergibt bei unverändertem Durchblutungsdruck, daß dieselbe von 25 ccm pro kg 2 Minuten nach Beginn der Einblasung auf 16 ccm, nach 6 Minuten auf 8,6 ccm und nach 10 Minuten auf 7 ccm pro kg gesunken ist. Es hat also eine Abnahme bis auf etwa ein Viertel stattgefunden.

Der Versuch wird 10 Minuten nach Beginn der Phosgeneinblasung beendet. Das Blut im Apparat ist unverändert rot und reagiert schwach alkalisch gegen Lackmus. Die Lunge ist in sämtlichen Lappen auf der Oberfläche fleckig gebräunt, die nichtgebräunten Partien sind hellrosa mit einigen dunkelroten Flecken. Die roten Partien reagieren nicht sauer, die gebräunten dagegen röten blaues Lackmuspapier deutlich. Die Lungenlappen fühlen sich überall derb an. Gewicht der Lunge 11,7 g pro kg. Die Trachealschleimhaut ist an der Oberfläche deutlich verätzt mit grauen Belägen, ebenso die Bronchialschleimhaut. Trachea und Bronchen reagieren deutlich sauer. Auf dem Durchschnitt der Lunge ist kein Ödem abpreßbar. Auch auf dem Durchschnitt sind die braunen, säureverätzten Flecken, welche sauer reagieren, deutlich sichtbar.

Die mikroskopische Untersuchung durch Prof. Ricker ergibt folgendes:

Die größeren Blutgefäße in der Lunge sind stellenweise vollständig verschlossen, so daß nur eine Muskelplatte in den Präparaten übrig ist und das Lumen fehlt. An anderen Stellen sind die größeren Blutgefäße stark verengt. Die Bronchen sind stellenweise stark verengt, das Lumen sternförmig, die Schleimhaut gefaltet. Die säureverätzten Bezirke der Lunge bieten das gewöhnliche Bild der Wirkung konzentrierten Phosgens: die Alveolen sind leer, das Gewebe sieht

I

A A,

Atembewegungen

A

II

Phosgen

Durchbl. 56

Du. 30

b

Atembewegungen

Durchblutung

Abb. 27. Versuch 220. — 27. VIII. 17. — Einblasen von konzentriertem Phosgen bewirkt starken Bronchialmuskelkrampf und Abnahme der Durchblutung — Katzenlunge: Durchblutung nach Brodie. (Katze 3,5 kg). — I. Umschaltung der Atemflaschen. Zuerst Flasche I, bei A Flasche II (geringe Vergrößerung der Atembewegungen), bei A, Flasche I. — II. A. Unter Umschaltung auf Flasche II wird 6 l konzentriertes Phosgen in die Lunge geblasen. Diese bräunt sich sofort fleckig. Unmittelbare Abnahme der Atembewegungen durch Bronchialmuskelkrampf. Die Lungenblähung ist an dem Ansteigen der Fußpunkte der Kurve zu erkennen. — Die Durchblutungskurve sinkt sofort steil ab. Bei b ist der Hebel des Piston-rekorders nach oben verstellt worden. Trotzdem inzwischen die Hubhöhe des „Herzens" beträchtlich vermindert wurde, sinkt die Durchblutungskure noch weiter steil ab. — Durchblutung bei 30 mm Hg Druck: vorher 25 ccm pro kg, nachher sinkend auf 10, 8,6 und 7 ccm pro kg.

wie gequollen aus, die Färbbarkeit ist beeinträchtigt, die Kapillaren sind stark erweitert und mit agglutinierten, entfärbten roten Blutkörperchen gefüllt. Die nicht säureverätzten Bezirke der Lunge sind größtenteils normal. Die Alveolen enthalten kein Transsudat und keine Zellen. Die Bronchen sind eng. Nur an einzelnen Stellen enthalten die Alveolen feinfädige Gerinnungsmassen und stellenweise vereinzelte abgestoßene Epithelien.

Ergebnis: Die Einatmung konzentrierten Phosgens bewirkt an der isolierten Lunge einen Bronchialmuskelkrampf, der das Eindringen des Phosgens in einzelne Lungenbezirke verhindert und die Atemexkursionen beträchtlich herabsetzt. Derselbe ist an der isolierten Lunge direkt durch eine Erregung der contractilen Elemente in der Bronchialwand selber, und nicht reflektorisch bedingt. (Am intakten Tier können hierzu natürlich noch reflektorische Einflüsse von den oberen Luftwegen her kommen.) Ferner kommt es zu starker Verengerung und stellenweise vollständigem Verschluß der Lungengefäße mit beträchtlicher Abnahme der Lungendurchblutung bis auf ein Viertel und Steigerung des Widerstandes im Lungenkreislauf. An den Stellen, an denen das konzentrierte Phosgen trotz der Kontraktion der Bronchialmuskeln in die Alveolen eindringen kann, kommt es zu örtlicher Säureverätzung des Lungengewebes und Veränderung des Blutes in den Kapillaren.

Daß diese Schädigungen den schnellen Tod zur Folge haben müssen, wenn die Einatmung am lebenden Tier oder Menschen erfolgt, ist begreiflich. Außer der direkten, schon oben S. 99ff. beschriebenen Säureverätzung der Lunge kommt noch der starke Bronchialkrampf und vor allem das hochgradige Strömungshindernis in der Lunge als erhebliches Moment für den Tod in Betracht. Am Durchblutungsapparat kann man das Auftreten aller dieser Veränderungen anschaulich beobachten.

Das Auftreten der Phosgenerkrankung (Lungenödem) am Durchblutungsapparat.

Um das Auftreten des Lungenödems im Durchblutungsversuche beobachten zu können, wurden die Tiere vorher vergiftet, und die Lunge verschiedene Stunden danach bei wechselndem Grade der Erkrankung an den Apparat gebracht. Die Durchblutung erfolgte stets mit normalem Blut. Im Versuch ließ sich dann der Eintritt oder die Verschlimmerung der Erkrankung beobachten.

Als Beispiel diene folgendes Protokoll:

Versuch 222. 30. VIII. 17.

Eine Katze von 2,4 kg wird von $9^h\,00'$ bis $9^h\,44'$ mit 2200 ct Phosgen vergiftet.

$12^h\,00'$ Atmung 56, leichte Dyspnöe. $2^h\,30'$ Atmung 69. Leichte bis mittlere Dyspnöe. Bewegungen der Flanke, des Jugulums und der Nase bei der Atmung.

Das Tier wird zum Versuch getötet. Die Lunge ist deutlich, aber nicht maximal vergrößert, die Farbe ist hellrosa. Es ist noch keine ausgesprochene Fleckung vorhanden. Randemphysem ist bereits deutlich.

Im Apparat 150 ccm normales Blut.

3h 02′ Beginn.

Atembewegungen mäßig groß, Durchfluß gering. Durchblutungsdruck 31 mm Hg.

3h 07′. Auf 0,5 ccm 0,01proz. Suprarenin nehmen die Atembewegungen sofort deutlich zu. Die Durchblutung bleibt aber gering, auch nach Wiederholung der Suprarenindosis. Durchfluß 1,3 ccm pro kg bei 31 Druck. Der Druck wird darauf auf 40 mm gesteigert. Darauf deutliche Zunahme des Durchflusses.

Das Verhalten des Durchflusses während des Versuches zeigt folgende Zusammenstellung:

Zeit	Durchblutungsdruck	Durchfluß p. kg
3h 18′	40	22,5
3h 23′	40	25
3h 27′	40	29
3h 31′	30	9,4
3h 37′	30	6,3
3h 47′	30	6,9
3h 48′	36	18,4
3h 55′	35	17,5
3h 59′	40	29
4h 01′	35	22,5
4h 02′	35	22

Von 3h 25′ ab werden die Atembewegungen allmählich immer kleiner.

3h 37′. Auf der Oberfläche der Lunge treten allmählich dunkelrote Flecken von lobulärer Anordnung auf.

3h 52′. In der Trachea erscheint etwas Schaum. Das Blut im Durchblutungsapparat hat ganz allmählich an Menge abgenommen.

Während des ganzen Versuches wird die Lunge allmählich deutlich größer. Die roten Flecke nehmen an Menge und Umfang zu. Die Unterlappen sind deutlich geschwollen und am Rande ödematös durchscheinend. Ein Teil der Flecken verschwindet jedesmal auf der Höhe der Inspiration. Das Blut am Apparat nimmt immer weiter an Menge ab und ist dunkler als bei Normalversuchen. In der Trachea erscheint reichlich schaumige Flüssigkeit.

Die Lunge ist schließlich enorm vergrößert und ödematös. Durch Druck mit der Hand läßt sich reichlich Flüssigkeit im Strome aus der Trachealkanüle herauspressen. Danach hört der Durchfluß durch die Lunge auf.

4h 09′ Versuch beendet.

Ergebnis: Eine Lunge 5 Stunden nach der Vergiftung mit 2200 ct ist bereits deutlich, aber noch nicht maximal erkrankt. Bei der Durchblutung ist der Durchfluß sehr schlecht. Es kommt zu allmählichem Auftreten von starkem Lungenödem, Größenzunahme der Lunge, zum Entstehen der charakteristischen Fleckung der Lungenoberfläche. Dabei nimmt das Durchblutungsblut an Menge ab, entsprechend der Zunahme des Lungenödems, das als schaumige Flüssigkeit in der Trachea erscheint. Auf Druck ergießt sich die Ödemflüssigkeit im Strome aus der Trachealkanüle.

Dieser Versuch wurde vielfach mit dem gleichen Ergebnis wiederholt. Er zeigt, daß man an der isolierten Lunge nach Phosgenvergiftung das Auftreten bzw. die Zunahme des Lungenödems in vortrefflicher Weise sehen und verfolgen kann.

In dem oben angeführten Versuche wurde nach Entwicklung des Lungenödems die Lunge mit der Hand ausgepreßt und die Ödemflüssigkeit dabei zum Teil durch die Trachea entfernt. Es geschah dieses, weil Leonard Hill (Brit. med. Journ. 1915, II, 801) angegeben hat, daß man bei Lungenödem nach Chlorvergiftung die Ödemflüssigkeit mit der Hand auspressen kann, und daß danach Atmung und Kreislauf in der Lunge wieder normal werden. Es ist uns nicht gelungen, auf diese Weise durch Abpressen die Phosgenödemlunge wieder normal zu machen, trotzdem es mehrfach versucht wurde.

Die Durchblutung der Lunge im Ödemstadium.

Der soeben angeführte Versuch 222 zeigt, daß im Ödemstadium die Lungendurchblutung herabgesetzt ist, und daß ein Kreislaufshindernis besteht.

Um diese Verhältnisse genauer festzustellen, wurde eine größere Reihe von Versuchen angestellt. Um vergleichbare Werte zu erhalten, wurde die Durchblutungsgröße stets auf 1 kg des Tieres, das die durchblutete Lunge geliefert hatte, berechnet. In den Normalversuchen an unvergifteten Tieren stellte es sich heraus, daß die Durchblutung, wie auch Modrakowski fand, im Laufe der ersten Stunden allmählich zunimmt. Bei der Durchblutung von Ödemlungen dagegen tritt mit der Zunahme des Lungenödems häufig eine Abnahme des Blutflusses ein.

In den Normalversuchen wurde meist bei einem Durchblutungsdruck von 30 mm Hg durchblutet. Bei den Phosgenlungen war mit diesem Druck häufig keine ordentliche Durchblutung zu erzielen. Es mußten Drucke von 40 mm Hg und darüber genommen werden. Um die Durchblutungszahlen trotzdem in Beziehung setzen zu können, kann man das Ergebnis benutzen, daß bei 40 mm Druck in der Mehrzahl der Versuche die Durchblutung etwa doppelt so groß ist als bei 30 mm. In Versuch 222 beträgt sie sogar das Drei- bis Vierfache.

a) *Die Lungendurchblutung bei Normalversuchen.*

Nachstehende Tabelle gibt das Resultat einer Reihe von gut gelungenen Normalversuchen, wobei auch zwei Experimente von Modrakowski mitbenutzt werden konnten.

Durchblutung normaler Lungen bei etwa 30 mm Hg Durchblutungsdruck.

Vers.-Nr.	Druck	Durchfluß pro kg	Zeit nach Beginn des Versuches
215	32	50	5′
217	31	73	34′
218	28	71	50′
220	30	31	15′
225	30	58	65′
27	30	53	— } Versuche von
28	28	70	— } Modrakowski

Aus diesen Versuchen ergibt sich, daß bei einem Durchblutungsdruck von etwa 30 mm Hg in Normalversuchen die Durchblutung 50—73 ccm pro kg Tier beträgt. (Nur in einem Versuche, in welchem nach 15 Minuten die Lunge zu anderen Zwecken verwendet wurde, wurde eine Durchblutung von 31 ccm gefunden. Bei längerer Fortführung des Experimentes wäre auch hier zweifellos ein höherer Wert erreicht worden.)

b) Die Durchblutung an phosgenvergifteten Lungen im Ödemstadium.

Die Vergiftungsstärke betrug 1500—2200 ct. Die Lungen wurden 4—5$^1/_2$ Stunden nach der Vergiftung dem Tiere entnommen. Der Zustand der Lunge war meist typisch (Lunge vergrößert, kollabiert nicht, Ödem und Randemphysem sichtbar), in einigen Fällen handelte es sich aber auch erst um beginnende Veränderung (Lunge noch nicht stark mit Ödem gefüllt, kollabiert noch etwas, Flecken an der Oberfläche noch nicht stark entwickelt).

Während des Versuches nahm die Lunge meist beträchtlich an Größe zu, und es kam zur Entwicklung beträchtlichen Lungenödems. Die Endgewichte der Lunge betrugen 18—57 g pro kg (Normalgewicht 7,5 g pro kg). Die künstliche Atmung war wechselnd. In manchen Fällen war sie trotz starken Ödems verhältnismäßig gut, in anderen Fällen war die Lunge starr und die künstliche Atmung schlecht.

Die nachfolgende Tabelle (S. 143) gibt eine Übersicht über 8 gelungene Versuche im Ödemstadium.

Die Tabelle zeigt, daß die Lungendurchblutung im Ödemstadium der Phosgenvergiftung in allen Fällen beträchtlich herabgesetzt ist. Bei 30 mm Hg, wo die normale Durchblutung 50—73 ccm pro kg beträgt, ist sie bei Phosgenlungen in manchen Fällen fast gleich Null, in anderen Versuchen schwankte sie zwischen 4,7 bis höchstens 24 ccm. Häufig ist jedoch ein guter Durchfluß nur bei 40 mm Druck zu erzielen. Hierbei werden Werte bis 53 ccm erreicht, doch ist in anderen Versuchen auch bei diesem Druck der Durchfluß fast Null oder sehr gering (5,7 ccm). Einige Male mußte sogar der Druck bis 60 mm gesteigert werden, um einen Durchfluß von 3,5—13 ccm zu erreichen.

Die Durchflußwerte in diesen Versuchen wurden zum Teil erst nach Ablauf einer Stunde beobachtet, also zu einer Zeit, wo in den Normalversuchen die Durchblutung sich spontan beträchtlich gesteigert hatte.

In mehreren Versuchen (Nr. 210 und 227) steigt der Durchfluß zunächst an, wie in den Normalversuchen, um dann mit der weiteren Zunahme des Lungenödems wiederabzunehmen.

Es ergibt sich also, daß im Ödemstadium der Phosgenerkrankung die Lungendurchblutung beträchtlich herabgesetzt ist, und daß ein hochgradiges Strömungshindernis im Lungenkreislauf besteht.

Vers. Nr.	Phosgendosis ct	Versuchsbeginn nach der Vergiftung	Zustand der Lunge bei Beginn des Versuchs	Durchblutungsdruck	Durchfluß ccm pro kg	Zeit nach Beginn des Versuchs	Atembewegungen	Endzustand der Lunge
210	1500	4^h	Beginn d.	40	13 → 21 → 5,7	12′—30′—74′	sehr gut	33 g pro kg
			Veränd g.	60	13 → 11	60′		Reichlich Ödem
211	1500	$4^1/_2{}^h$	Typische	40	fast Null	15′	schlecht	32,6 g pro kg
			Phosgen-lunge 27,7 g pro kg.	60	3,5	30′	starr	Reichlich Ödem
221	1750	$5^1/_2{}^h$	Typisch,	40	33	33′	sehr gut	35 g pro kg
			aber nicht	31	17	45′		Starkes Ödem
			maximal.	32	21	54′		
222	2200	5^h	Typisch,	40	29	57′	abnehmend	Starkes Ödem
			nicht	30	9,4	29′		
			maximal.	35	22,5	60′		
223	1750	$5^1/_2{}^h$	Beginn d.	40	28 → 21	20′—56′	gut	21,7 g pro kg
			Erkrankg.	31	9	52′		Mäßiges Ödem
226	2200	5^h	Beginn d.	40	26	13′	schlecht	18 g pro kg
			Erkrankg.	30	6,8	9′		(Versuchsdauer nur 15 Min.)
227	2200	$5^1/_4{}^h$	typisch.	40	16,5 → 21 → 18,8	8′—21′—69′	schlecht	57 g pro kg
				30	7 → 4,7	6′—69′	bis Null	Enormes Ödem. Starke Vergrößerung während des Versuchs
228	2200	5^h	typisch.	40	53	60′	schlecht	28 g pro kg
				30	24	66′	bis Null	Starkes Ödem

Über die Ursache der verminderten Lungendurchblutung ist folgendes zu sagen: Sie kann sicher nicht entscheidend in der Zunahme der Blutviscosität gesucht werden, denn im Anfang der Durchblutungsversuche mit normalem Blut ist das Strömungshindernis bereits vorhanden, während die Blutviskosität noch nicht gesteigert ist. Sicher ist, daß das Lungenödem einer der Faktoren ist, die die Abnahme des Durchflusses bedingen. Denn erstens hat sich gezeigt, daß auch nicht mit Phosgen vergiftete Lungen beim Auftreten von Ödem schlechten Durchfluß zeigen, und zweitens haben Phosgenlungen in den Anfangsstadien der Erkrankung bei fehlendem oder nur mäßigem Ödem noch eine verhältnismäßig gute Durchblutung.

c) Verhalten der Durchblutung bei unvergifteten Lungen, wenn sie Ödem bekommen.

In einzelnen Normalversuchen kam es zum Auftreten von Lungenödem infolge von Versuchsfehlern (zu lange Pausen zwischen den

einzelnen Versuchen, Überhitzung des Blutes, Fehler bei der Präparation).

Nachstehende Tabelle zeigt, daß in diesen Fällen die Durchblutung sehr gering war.

Durchblutung unvergifteter Lungen mit Lungenödem.

Vers. Nr.	Druck	Durchfluß ccm pro kg	Zeit nach Beginn des Versuches	Endgewicht der Lunge
204	45	20—16	10′—36′	24 g pro kg
206	43	22	138′	22 g pro kg
224	35	10,7	57′	26 g pro kg
	40	11,4	11′	
229	30	61	60′	16 g pro kg (etwas Ödem)

Bei einem Lungengewicht von 22—26 g pro kg ist die Durchblutung beispielsweise 10,7 ccm pro kg bei 35 mm Durchblutungsdruck und 20 ccm pro kg bei 45 mm Durchblutungsdruck. Es handelt sich also um eine sehr beträchtliche Abnahme der Lungendurchblutung.

Im Gegensatz hierzu steht der in der Tabelle an letzter Stelle angeführte Versuch 229. Hier beträgt das Lungengewicht am Ende des Versuches nur 16 g pro kg, und es ist nur zu geringer Ödementwicklung gekommen. In diesem Falle bestand eine normale Lungendurchblutung von 61 ccm pro kg. Hieraus folgt, daß die Ödementwicklung in der Lunge einen gewissen Grad erreicht haben muß, ehe sie zu einem Hindernis des Blutstromes führt. (Auch in anderen Versuchen ergab sich bei Lungengewichten von 14,7 und 14,6 g pro kg eine normale Lungendurchblutung.)

Diese Versuche zeigen, daß unvergiftete Lungen, wenn in ihnen beträchtliche Mengen von Lungenödem auftreten, einen niedrigen Durchfluß haben. Lungenödem bedingt ein Kreislaufshindernis.

d) Verhalten der Durchblutung in den ersten Stunden nach der Phosgenvergiftung.

In 4 Versuchen, welche in nachstehender Tabelle zusammengefaßt sind, beträgt die Vergiftungsstärke 750—1500 ct. Die Tiere wurden $^1/_2$—2 Stunden nach Schluß der Vergiftung getötet. Der Zustand der Lunge im Beginn des Versuches war normal bzw. die Lungen zeigten höchstens die ersten Anfänge von Veränderungen.

In diesen Lungen betrug der Durchfluß bei 30 mm Druck 42—54,5 ccm pro kg. Die Lungengewichte am Schlusse liegen zwischen 16,3 und 25,5 g pro kg.

Versuchs-Nr.	Phosgen-Dosis	Versuchsbeginn nach d. Vergiftung	Zustand der Lunge bei Beginn des Versuchs	Durchblutungsdruck mm Hg	Durchfluß ccm pro kg	Zeit nach Beginn des Versuchs	Atem-bewegungen	Endzustand der Lunge
208	1500	$^1/_2{}^h$	normal	40	44	45′	—	21 g pro kg
230	1000	2^h	fast normal	30	54,5	67′	gut, aber abnehmend	25,5 g p. kg Ödem
231	1000	2^h	wenig veränd.	30	43	72′	schlecht	23,5 g p. kg Ödem
232	750	2^h	normal	40	80	57′	gut	16,3 g pro kg
				30	42	68′	—	Etwas Ödem

Es ergibt sich also, daß in den ersten Stunden nach der Phosgenvergiftung der Durchfluß nur etwas gegen die Norm vermindert ist, und daß trotz mäßigen Ödems zu dieser Zeit noch ein guter Blutfluß durch die Lunge möglich ist. Der höchste in diesen Versuchen erreichte Durchblutungswert (54,5 ccm) fällt noch in den Bereich der Normalwerte herein.

Als wichtigster Faktor für die Verminderung der Durchblutung auf der Höhe der Phosgenerkrankung ergibt sich jedenfalls die mechanische Hinderung des Blutflusses durch das Auftreten starken Lungenödems. Es ist aber möglich, daß außerdem auf der Höhe der Vergiftung noch andere Einflüsse wirksam sind. Denn es ist auffallend, daß in den ersten Stunden der Vergiftung, trotzdem es in den Versuchen zu mäßigem Lungenödem gekommen ist, und Lungengewichte bis zu 25,5 g pro kg erreicht wurden, die Durchblutung noch verhältnismäßig gut ist, während in den Versuchen, welche 5 Stunden nach der Vergiftung unternommen wurden und bei denen Lungengewichte von 18 und 21,7 g pro kg gefunden wurden (Versuch 223 und Versuch 226 auf S. 143), die Durchblutung sehr viel schlechter war. Es ist also möglich, daß in der Erkrankung der Lunge an sich ein Moment gegeben ist, durch das auch abgesehen von der mechanischen Wirkung des Lungenödems die Durchblutung der Lunge geschädigt wird; es läßt sich natürlich für das Zustandekommen einer solchen Schädigung bisher keine Erklärung geben.

Jedenfalls ist im Beginn der Erkrankung vor dem Eintreten des Lungenödems noch ein verhältnismäßig guter Durchfluß durch die Lunge möglich.

Über das Verhalten des Lungenkreislaufs bei der Kampfgaserkrankung sind bereits in der englischen Literatur widersprechende Meinungen geäußert worden. Schäfer[1]) nimmt an, daß bei der Kampfgaserkrankung (Chlorvergiftung) eine Kontraktion der Lungengefäße eine wesentliche Rolle spielt und die Todesursache bildet. Er durchströmte die überlebende Lunge mit Ringerscher Flüssigkeit und sah nach Zusatz von 1 ccm 10proz. Chlorwasser zur Durchströmungsflüssigkeit fast vollständigen Stillstand des Durchflusses durch die Lunge eintreten. Ähn-

[1]) E. A. Schäfer, British Medical Journal, 1915, II. 4. August.

lich wirkte die Einatmung von Chlor, wobei die Konzentration nicht angegeben ist, aber vermutlich sehr hoch war. Schäfer nimmt an, daß das Lungenödem die Folge der Gefäßverengerung und Stauung in den Lungen ist.

Dieser Ansicht wird von Hill[1]) widersprochen. Dieser ließ, wie schon erwähnt wurde, die eine Lungenhälfte Chlor in Konzentrationen bis zu 1: 1000 einatmen und sah in derselben Ödem auftreten. Wurde das Ödem mit der Hand ausgepreßt, so konnte die Lungenhälfte nachher mit normaler Luft künstlich geatmet werden, wobei das Tier am Leben blieb und der Kreislauf nicht versagte. Hill und Kuno stellten ferner Versuche am isolierten Herz-Lungenkreislauf nach Starling an, deren Ergebnis Hill folgendermaßen zusammenfaßt: „Gibt man Chlor, so war die erste und unmittelbare Wirkung eine sehr deutliche Verminderung der Ausdehnung der Lunge, welche, wie wir annahmen, auf Kontraktion der Bronchen beruhte. Dann folgte Stauung und Lungenödem, welches zuerst in einzelnen Flecken auf der Oberfläche erschien und sich dann verbreitete. Als diese Flecken beträchtlich an Größe zugenommen hatten, wurde das Blut mehr und mehr venös. Die Kreislaufsgeschwindigkeit wurde in diesem Stadium allerdings vermindert. Sie war aber jedenfalls nicht deutlich abhängig von irgendeiner Stauung in den Lungengefäßen."

Die genannten Versuche haben, wie man sieht, kein sehr klares Ergebnis gehabt.

Die bisher geschilderten Experimente zeigen, daß die Wirkung des Phosgens auf die Lungengefäße eine Frage der Dosierung ist. Niedrige Konzentrationen lassen bei der Einatmung die Weite der Lungengefäße unbeeinflußt. Dasselbe ist auch bei Einatmung wesentlich höherer Konzentrationen (800 mg im cbm) der Fall. Konzentriertes Phosgen ruft dagegen sofortige starke Abnahme des Durchflusses durch die Lunge infolge der Kontraktion der Lungengefäße hervor. Nach der Einatmung niederer Konzentrationen ist vor dem Eintritt des Lungenödems der Lungenkreislauf ziemlich normal, höchstens etwas herabgesetzt. Erst mit dem Eintritt starken Lungenödems kommt es zu einem beträchtlichen Strömungshindernis in der Lunge. Es ist möglich, daß außer dem mechanischen Hindernis durch das Ödem auch noch der Erkrankungszustand der Lunge schlecht auf die Durchblutung wirkt. Auf der Höhe der Erkrankung muß dann die Zunahme der Blutviskosität den Blutstrom durch die Lunge noch weiter beeinträchtigen. In diesem Stadium wirkt sicherlich der erschwerte Durchfluß durch die Lunge am intakten Tier mit zur Schädigung des Gesamtkreislaufs und des Blutdrucks.

An dieser Stelle erscheint es geboten, kurz auf die von Ricker[2]) entwickelten Vorstellungen über das Entstehen der Lungenerkrankung nach Einatmung niederer Phosgenkonzentrationen einzugehen. Ricker sieht das Primäre in einer Einwirkung des Phosgens auf die Gefäße, die erweitert werden, und in denen sich der Zustand der „Prästase" mit Verlangsamung des Blutstromes und Exsudation entwickelt.

---

[1]) L. Hill, British Medical Journal. 1915, II, 801.

[2]) G. Ricker a. a. O., Volkmanns klin. Vorträge. N. F. Inn. Med. Nr.256/60.

In den hier geschilderten Durchblutungsversuchen kam es während und unmittelbar nach der Einatmung von Konzentrationen bis zu 800 mg im cbm zu keiner Veränderung des Gesamtblutstromes durch die Lunge. Dadurch wird allerdings nur bewiesen, daß sich die engste Stelle des Kreislaufes, also wahrscheinlich die kleinsten Arterien, nicht erweitern. Aber wenn es zu einer sofortigen Dilatation der Lungenkapillaren käme, müßte sich dieses durch Volumzunahme der Lunge im Plethysmographen und durch Verminderung des Blutniveaus im venösen Reservoir äußern. Beides war nicht der Fall. Hieraus muß also gefolgert werden, daß es sofort nach der Einatmung der verwendeten niederen Konzentrationen von Phosgen nicht zu merklicher Erweiterung der Strombahn in der Lunge kommt.

Die Durchblutungsversuche an Lungen, welche vorher mit Phosgen vergiftet waren, haben eine zunehmende Abnahme des Blutstromes mit der Entwickelung des Lungenödems erkennen lassen. Dabei hat sich ergeben, daß die schlechtere Durchblutung höchstwahrscheinlich die Folge der Ödembildung ist. Außerdem scheint aber auch der Erkrankungszustand der Lunge an sich den Blutstrom zu verschlechtern. Es wäre möglich, daß dieser letztere Faktor etwas mit den durch Ricker beschriebenen Zuständen von „Prästase" zu tun hat, wobei aber immer noch dunkel bleibt, wieso es bei Erweiterung der Lungenkapillaren zur Abnahme des Blutstromes kommen soll. Das ist wohl nur dann möglich, wenn zugleich eine Verengerung der Arteriolen erfolgt. Inwiefern dieses tatsächlich der Fall ist, muß noch durch besondere Versuche festgestellt werden, in denen die direkte mikroskopische Beobachtung der Kapillaren, Arteriolen und kleinen Venen in der überlebend durchbluteten Lunge vorgenommen wird. Befunde, welche an den Kapillargebieten der Bauchhöhle erhoben worden sind, dürfen nur mit großer Vorsicht auf die Lungengefäße übertragen werden, welche sich chemischen Einwirkungen und Giften gegenüber qualitativ und quantitativ oft anders verhalten, als die Gefäße des großen Kreislaufes.

Heubner, Gildemeister und Ricker beobachteten den Blutstrom des freigelegten Kaninchenpankreas mikroskopisch nach der Methode von Kühne und Lea[1]) und sahen nach Aufblasen von ca. 25% Phosgen auf die beobachtete Stelle Säureverätzung des Gewebes eintreten. Bei 1% Phosgen kam es zur Stase ohne Säuerung des Gewebes. 0,3% bewirkte Arterienverengerung und Stromverlangsamung in den erweiterten Kapillaren, nach Entfernung des Phosgens stellte sich der normale Zustand wieder her. 0,1% Phosgen rief nur eine schwache Wirkung hervor.

Bei Berieselung mit Salzsäurelösungen erfolgte mit 0,017% keine Wirkung, mit 0,043% reversible Stromverlangsamung in den erweiterten Kapillaren, mit

[1]) W. Kühne und A. S. Lea, Unters. Physiol. Inst. Heidelberg **2**, 448. 1878. – M. Natus, Virchows Archiv **199**, 1910.

0,085 % Arterienverengerung und Stase, mit 0,17 % Säureverätzung des Gewebes[1]).

Die bisher vorliegenden Versuche erlauben unserer Ansicht nach vorläufig nur den Schluß zu ziehen, daß durch Phosgen in den verwendeten niedrigen Konzentrationen eine erhöhte Durchlässigkeit der Lungenwände für Flüssigkeit hervorgerufen wird, wobei es zunächst unentschieden bleibt, ob die Schädigung der Alveolarwand oder der Kapillarwand das Wesentliche ist. Ob diese Schädigung notwendigerweise gepaart geht mit einer Änderung der Strömung in den Lungenkapillaren, ist noch genauer durch Mikroskopie am lebenden Objekt zu untersuchen, ob sie von einer solchen abhängig ist, erscheint uns vorläufig noch sehr zweifelhaft. Jedenfalls verspricht aber die fernere Forschung auf diesem Gebiete wichtige Ergebnisse, und es ist das Verdienst von Ricker, durch seine Versuche und Auseinandersetzungen diese Fragen in Fluß gebracht zu haben.

Das Auftreten des Lungenödems und das Entstehen der Bluteindickung an der phosgenvergifteten Lunge.

Das auf Seite 131 angeführte Versuchsbeispiel (Versuch 225) zeigte, daß in Normalversuchen Hämoglobingehalt, Lungengewicht und das Aussehen der Lunge selber unverändert bleiben. Versuch 222 (S. 139) zeigt im Gegensatz dazu, daß bei einer phosgenvergifteten Lunge während der Durchblutung das Auftreten von Lungenödem mit beträchtlicher Größenzunahme und einer Verminderung der Blutmenge im Apparat erfolgt.

Um dieses quantitativ zu verfolgen, wurden während der Durchblutung auf die oben geschilderte Weise fortlaufende Gewichtsbestimmungen des Lungenplethysmographen auf der Wage vorgenommen, um die Gewichtszunahme der Lunge während des Versuches feststellen zu können. Außerdem wurden Hämoglobinbestimmungen im Durchströmungsblute ausgeführt. Die Ergebnisse beider Bestimmungsmethoden kontrollieren einander. Auf diese Weise konnte außerdem die Abhängigkeit der Blutveränderung (Bluteindickung) von der Lungenerkrankung klargestellt werden.

Das Verhalten der Hämoglobinzahlen im Normalversuch ergibt sich aus nachstehender Tabelle.

Die ersten 5 Versuche dieser Tabelle zeigen, daß, wenn kein Lungenödem während der Durchblutung entsteht, die Hämoglobinzahlen ziemlich konstant bleiben. Die Veränderungen bewegen sich zwischen +0,64 und —0,30%. Wenn es dagegen, wie in den beiden letzten Versuchen der Tabelle, wegen irgendwelcher Versuchsfehler zur Entwick-

[1]) Genauere Beschreibung dieser Versuche siehe bei Ricker, Volkmanns klin. Vorträge a. a. O.

Hämoglobingehalt des Durchströmungsblutes bei Versuchen an normalen Lungen

Versuchs-Nr.	Hb-gehalt zu Beginn %	Hb-gehalt nach	Hb-gehalt %	Endgewicht der Lunge
201	10,14	$1^1/_4{}^h$	10,78	14,7 g pro kg
202	12,07	1^h	12,49	10,0 g pro kg
203	12,00	1^h	12,54	8,8 g pro kg
207	10,98	1^h	10,96	14,6 g pro kg
225	9,91	1^h	9,61	10,6 g pro kg
204	12,93	38′	16,26	24 g pro kg
206	9,56	$1^1/_2{}^h$	12,45	22 g pro kg

lung von Lungenödem kommt, so daß das Endgewicht der Lunge 22 und 24 g pro kg beträgt, so nimmt der Hämoglobingehalt des Durchströmungsblutes beträchtlich zu (+3,3 und +2,9%).

Das Verhalten der Hämoglobinzahlen und des Lungengewichtes bei Phosgenlungen im Ödemstadium möge zunächst durch einige Versuchsbeispiele veranschaulicht werden.

Versuch 227. 20. IX. 17.

Katze von 1,7 kg wird von 9^h 00′ bis 9^h 44′ mit Phosgen 2200 ct vergiftet.

2^h 00′ Atemfrequenz 48. Mittlere Dyspnöe.

Bei der Präparation fließt aus der Trachealkanüle bereits farbloser Schaum. Die Lunge ist stark vergrößert, kollabiert nicht, zeigt bereits an der Oberfläche kleine dunkle Flecke. Die künstliche Atmung wirkt nur noch sehr schwach auf die Lunge.

Im Apparat 110 ccm Blut.

3^h 01′ Beginn. 3^h 05′ 0,4 ccm 0,01% Suprarenin.

Durchfluß, Hämoglobingehalt und Gewicht des Plethysmographen ergibt sich aus nachstehender Zusammenstellung:

Zeit	Durchfluß pro kg bei Druck 30 mm	Durchfluß pro kg bei Druck 40 mm	Hb %	Gewicht des Plethysmographen
3^h 10′	6	20,0	11,56	973 g
3^h 40′	6	20,0	13,09	1000 g
3^h 55′	5,3	18,8	15,12	1005 g
4^h 10′	4,7	18,8	17,55	1016 g

Die künstliche Atmung während des Versuches ist gering und nimmt allmählich ab. Es atmen schließlich nur die Oberlappen ein wenig. Die Lunge nimmt während der Durchblutung enorm an Größe zu. In der Trachea erscheint reichlich Schaum. Auf der Oberfläche der Lunge treten zahlreiche dunkelrote Flecken auf, besonders am Unterlappen. Das Blut im arteriellen Reservoir nimmt während der Durchblutung allmählich ab.

4^h 02′ Ende des Versuches.

Die Lunge ist ganz enorm vergrößert, viel größer als am Anfang. In der Trachealkanüle reichlich Schaum und leicht rötlich gefärbte Ödemflüssigkeit. Die Farbe der Lunge ist hellrot mit zahlreichen kleinen, dunkelroten Flecken. Die Unter- und Mittellappen fühlen sich teigig-solide, die Oberlappen noch etwas

elastisch an. Lungengewicht 97 g = 57 g pro kg. Auf dem Durchschnitt fließt spontan reichlich Ödem ab. Auf Druck entleeren sich enorme Mengen hellroter Ödemflüssigkeit, die beim Kochen gerinnt. Nach dem Abpressen bleibt ein kleiner kollabierter Lungenlappen zurück.

Berechnung des Flüssigkeitswechsels des Blutes: Anfangsblutmenge im Apparat 110 ccm mit 11,56% Hg = 12,72 g Hb. Nach 60 Minuten Hämoglobingehalt 17,55%. Daher Blutmenge 72,5 ccm. Plasmaaustritt vom Blute in die Lunge, nach den Hämoglobinbestimmungen berechnet, 37,5 ccm. Gewichtszunahme des Lungenplethysmographen 43 g. Beide Werte stimmen hinreichend überein.

Ergebnis: Durchblutung einer phosgenvergifteten Lunge im Ödemstadium. Durchfluß stark herabgesetzt. Künstliche Atmung sehr beeinträchtigt. Lunge unbeweglich. Trotzdem die Lunge am Anfang schon ziemlich ödemreich war, findet während des Versuches eine enorme Größen- und Gewichtszunahme statt von etwa 43 g = 25,3 g pro kg. Durch diese Ödembildung kommt es zu starker Eindickung des Blutes. Der Hämoglobingehalt steigt von 11,56 auf 17,55%. Daraus berechnet sich ein Plasmaaustritt aus dem Blute in die Lunge von 37,5 ccm. Am Schluß hat die Lunge das enorme Gewicht von 57 g pro kg erreicht und enthält große Mengen von Lungenödemflüssigkeit.

Versuch 228. 22. IX. 17.

Katze von 2,5 kg wird von 9h 00′ bis 9h 44′ mit Phosgen 2200 ct vergiftet.

2h 30′ Atemfrequenz 76. Mittlere Dyspnöe. Maulaufreißen.

Bei der Präparation ist die Lunge stark vergrößert, kollabiert nicht. In der Trachealkanüle Schaum. Die Lunge fühlt sich halb teigig, halb elastisch an. Bei der künstlichen Atmung ist sie kaum beweglich.

Im Apparat 125 ccm Blut.

3h 00′ Beginn.

3h 12′. 0,4 ccm 0,01% Suprarenin. Darauf vorübergehend Besserung der künstlichen Atmung, die aber im weiteren Verlauf des Versuches allmählich abnimmt, so daß schließlich nur noch die Oberlappen etwas atmen. Während des Versuches wird die Lunge deutlich größer und das Blut im arteriellen Reservoir nimmt ab.

Zeit	Durchfluß pro kg bei Druck		Hb %	Gewicht des Plethysmographen
	30 mm	40 mm		
3h 06′	14,5	43	7,68	—
3h 35′	16	40	8,05	970 g
3h 51′	22	48	9,78	983 g
4h 06′	24	53	10,25	995 g

4h 06′ Ende des Versuches.

Die Lunge ist deutlich vergrößert, teigig, an der Oberfläche fleckig gerötet. Gewicht 70 g = 28 g pro kg. Auf dem Durchschnitt sämtlicher Lappen starkes Ödem, das sich spontan und auf Druck entleert und beim Kochen ein reichliches Eiweißgerinnsel gibt.

Die ursprüngliche Blutmenge betrug 125 ccm mit 7,86% Hb = 9,6 g Hb. Nach einer halben Stunde beträgt der Hb-Gehalt 8,05%, die Blutmenge 119 ccm, hat also um 6 ccm abgenommen. Nach einer Stunde beträgt der Hämoglobingehalt 10,25%, die Blutmenge 94 ccm. Sie hat im Laufe einer Stunde um 31 ccm abgenommen, im Laufe der letzten halben Stunde 25 ccm. In der letzten halben

Stunde betrug die Gewichtszunahme des Lungenplethysmographen 25 g. Beide Werte stimmen genau überein.

Ergebnis: Durchblutung einer Phosgenlunge im Ödemstadium zeigt verminderten Durchfluß und herabgesetzte künstliche Atmung, starke Zunahme des Lungenödems mit Abnahme des Durchblutungsblutes im Apparat, Ansteigen des Hämoglobingehaltes und Gewichtszunahme der Lunge.

Nachstehende Tabelle faßt die Ergebnisse von 6 Versuchen an phosgenvergifteten Lungen zusammen.

Hämoglobingehalt des Durchblutungsblutes und Gewichtszunahme der Lunge bei Versuchen an Phosgen-Lungen.

Vers.-Nr.	Phosgen-Dosis ct	Versuchsbeginn nach	Hb-Gehalt zu Beginn %	Hb-Gehalt nach	Hb-Gehalt %	Gewichtszunahme der Lunge pro kg	Anfangsgewicht der Lunge pro kg	Endgewicht der Lunge pro kg
211	1500	$4^1/_2{}^h$	10,20	2^h	16,23	10,9 g	21,7 g	32,6 g
227	2200	$5^1/_4{}^h$	11,56	1^h	17,55	25,3 g	31,7 g	57,0 g
228	2200	5^h	7,68	1^h	10,25	(10gin30′)	—	28,0 g
231	1000	2^h	10,09	1^h	13,30	11,5 g	12,0 g	23,5 g
230	1000	2^h	—	—	—	17,0 g	8,5 g	25,5 g
232	750	2^h	—	—	—	8,0 g	8,3 g	16,3 g

Bei der Durchblutung phosgenvergifteter Lungen kommt es also zu einer sehr beträchtlichen Gewichtszunahme der Lunge, welche in einer Stunde pro kg 8—25,3 g betragen kann. Diese Gewichtszunahme beruht auf der in die Lunge übertretenden Ödemflüssigkeit, wodurch es durch Plasmaverlust des Blutes zu einer Zunahme der Konzentration der roten Blutkörperchen und damit des Hämoglobins kommt. Die Hämoglobinzahlen steigen in diesen Versuchen um 2,6—6% an. Das sind Werte, wie sie auch bei der Phosgenerkrankung unverletzter Tiere festgestellt werden können. Der Plasmaverlust des Blutes bedingt eine Abnahme der Menge des Gesamtblutes, die während der Durchblutung allmählich eintritt. Gleichzeitig kann man die Größenzunahme der Lunge und das Auftreten der charakteristischen Fleckung beobachten.

Durch diese Versuche ist der endgültige Beweis geliefert, daß tatsächlich die Phosgenerkrankung von der örtlichen Schädigung der Lungenwände abhängt, und daß die Blutveränderungen hierdurch sekundär hervorgerufen werden.

In den geschilderten Versuchen an phosgenvergifteten Lungen tritt das Lungenödem ein bei einem Durchblutungsdruck von 30—40 mm Hg. Nun ist früher von Modrakowski[1]) gezeigt worden, daß man an der Normallunge überhaupt durch arteriellen Hochdruck kein Lungen-

[1]) G. Modrakowski, Beobachtungen an der überlebenden Säugetierlunge. 2. Mitteilung. Über die experimentelle Erzeugung von Lungenödem. Arch. f. d. ges. Physiol. **158**, 527. 1914.

ödem erzeugen kann, selbst wenn man Drucke bis zu 82 mm Hg verwendet. Venöse Stauung, so daß die Durchströmung der Lunge stillsteht oder selbst umgekehrt wird, bewirkt kein Ödem, solange die arteriellen Druckwerte 35 mm Hg nicht übersteigen. Lungenödem entsteht erst, wenn bei einem arteriellen Druck von nicht weniger als 35 mm Hg der venöse Abfluß so erschwert wird, daß das Gefälle auf 8 mm Hg sinkt; doch tritt Ödem auch bei einem Gefälle von 13—29 mm Hg auf, wenn der arterielle Druck entsprechend höher liegt: 44—65 mm Hg. An pathologisch veränderten Lungen können dagegen Druckwerte, welche die Norm nur wenig übersteigen, bei gleichzeitiger mäßiger Erschwerung des venösen Abflusses Ödem hervorrufen, ja sogar einfache arterielle Drucksteigerung ohne jede venöse Stauung vermag an kranken Lungen Ödem zu erzeugen. Durch Zusatz von Ammoniak zum Durchströmungsblut kann man das Lungengewebe sogar soweit schädigen, daß Lungenödem bei normalem Blutdruck und Gefälle oder bei solcher Druckerhöhung auftritt, die an sich niemals Ödem macht[1]).

In den hier geschilderten Versuchen an phosgenvergifteten Lungen kam es auch in solchen Fällen zur Ödembildung, in denen während des ganzen Versuches ein arterieller Druck von 30 mm Hg nicht überschritten wurde. Der venöse Druck wurde stets auf —2 mm Hg gehalten. Es ist dieses der zahlenmäßige Beweis dafür, daß durch die Phosgenvergiftung die Durchgängigkeit der Lunge für Flüssigkeit (Blutplasma) erhöht wird.

Zusammenfassung.

Läßt man die isolierte, künstlich durchblutete Lunge Phosgen in Konzentrationen bis zu 200 mg pro cbm einatmen, so ändert sich im akuten Versuche die Atmung nicht. Nach höheren Konzentrationen (300 und 400 mg im cbm) kann es zu einem geringgradigen vorübergehenden, inkonstanten Bronchialmuskelkrampf durch direkte Beeinflussung der Bronchialwand kommen.

Nach Einatmung reinen Phosgens erfolgt starker direkter Bronchialmuskelkrampf, welcher das Eindringen des konzentrierten Giftes in einzelne Teile der Lunge verhindert, während in anderen Teilen Säureverätzung des Lungengewebes erfolgt.

Im Ödemstadium der Phosgenvergiftung ist die Atmung infolge der Flüssigkeitsfüllung der Lunge häufig herabgesetzt, doch kann eine mäßig ödematöse Lunge oft noch gute Atembewegungen ausführen.

Die Einatmung von Phosgenluftgemischen, welche 200—800 mg pro cbm Phosgen enthalten, bewirkt im akuten Versuch keine Änderung des Blutstromes durch die Lunge. Einatmung von reinem Phosgen hat sofortige starke Abnahme der Lungendurchblutung durch Kontraktion der Lungengefäße zur Folge.

[1]) Magnus, Sorgdrager und Storm van Leeuwen, a. a. O.

In den ersten Stunden der Phosgenvergiftung, solange das Lungenödem noch fehlt oder gering ist, kann die Lungendurchblutung noch gut sein und normale Werte erreichen.

Im Ödemstadium nimmt die Lungendurchblutung dagegen stark ab, und es tritt ein Kreislaufshindernis in der Lunge auf. Häufig ist zur Erzielung eines erträglichen Durchflusses eine Steigerung des Durchblutungsdruckes erforderlich. Die Ursache hierfür liegt zum mindesten teilweise in dem Lungenödem, da auch unvergiftete Lungen bei Auftreten von starkem Ödem eine schlechte Durchblutung zeigen.

Man kann an der isolierten, künstlich durchbluteten Lunge das Auftreten und Zunehmen der Phosgenerkrankung vortrefflich verfolgen.

Vorvergiftete Lungen zeigen bei nachheriger Durchblutung mit normalem Blute Auftreten von Lungenödem mit Größenzunahme, charakteristischer Fleckung, Schaum in der Luftröhre, Abnahme der Atembewegungen usw.

Entsprechend der Zunahme des Lungenödems nimmt die Blutmenge im Apparate ab, und zwar, wie die Hämoglobinbestimmungen lehren, infolge des Plasmaverlustes nach der Lunge hin. Die Zunahme des Hämoglobingehaltes ist von derselben Größenordnung, wie sie beim lebenden Tiere beobachtet wurde. Der aus den Hämoglobinbestimmungen berechnete Plasmaverlust des Blutes entspricht der im Versuch ermittelten Gewichtszunahme der Lunge.

Während die normale Lunge nur dann Flüssigkeit in die Alveolen durchtreten läßt, wenn gleichzeitig Hochdruck und Stauung bestehen, läßt die Phosgenlunge bereits bei arteriellen Drucken von 30 und 40 mm Hg ohne Stauung Plasma durch ihre Wände hindurch. Es kommt also bei der Phosgenvergiftung zu einer gesteigerten Flüssigkeitsdurchlässigkeit der Lunge.

Da die wichtigsten Krankheitserscheinungen der am ganzen Tier beobachteten Phosgenvergiftung sich an der isolierten (vergifteten) Lunge und dem dieses durchströmenden (normalen) Blute beobachten lassen, so bekräftigen diese Versuche den schon früher gezogenen Schluß, daß das Krankheitsbild von der örtlichen Schädigung der Lungenwände durch das eingeatmete Gift abgeleitet werden muß.

Die Beeinflussung von Herz und Blutdruck.

Bei der Gaserkrankung kommt es zur Schädigung der Alveolarwand, infolgedessen zum Austritt von großen Mengen von Blutplasma in die Lunge und dadurch zu zunehmender Behinderung des Gasaustauschs. Der Plasmaverlust führt zur Bluteindickung, und es kommt dadurch zu einer beträchtlichen Verlangsamung des Kreislaufs. Es fragt sich, wie durch die Gasvergiftung und die soeben angeführten Veränderungen Herz und Blutdruck beeinflußt werden.

a) Verhalten des Herzens.

Das Herz wird durch das eingeatmete Phosgen nicht direkt geschädigt. Bei der Berührung mit dem Lungengewebe und dem Blute wird das Phosgen so schnell zersetzt und unwirksam gemacht, daß keine schädlichen Mengen mit dem Kreislauf in das Herz gelangen und dieses vergiften können. Auch entstehen bei der Zersetzung des Phosgens im Blute keine neuen hochgiftigen Verbindungen, welche ihrerseits die Herztätigkeit beeinträchtigen. In Übereinstimmung damit steht, daß auch bei der pathologisch-anatomischen Untersuchung von Gasleichen sich niemals nennenswerte parenchymatöse Veränderungen im Herzmuskel gefunden haben.

Gildemeister und Heubner sahen in 3 Versuchen am isolierten Herzlungenkreislauf nach dem Verfahren von Starling im Anschluß an die Einatmung von Phosgen (1500, 7000 und 15000 ct, also bis zu recht großen Dosen!) keine direkte Schädigung der Herztätigkeit eintreten.

Als Beispiel sei folgender Versuch angeführt:

Einer Katze von 1,7 kg wurde unter Vermeidung von Blutverlust der Brustkorb geöffnet, künstliche Atmung eingeleitet und alle zum und vom Herzen führenden Gefäße unterbunden, mit Ausnahme der Vena cava superior und der linken Carotis, die mit Kanülen versehen und an einen künstlichen Kreislauf nach dem Muster von Starling[1]) angeschlossen wurden. Zur Füllung dieses künstlichen Kreislaufs waren 240 ccm defibrinierten und filtrierten Blutes bereitgestellt, das von 5 weiteren vorher getöteten Katzen gewonnen war. Der Weg von der Atempumpe zur Trachealkanüle war geteilt, indem eine Glasflasche von $3^1/_2$ Liter Inhalt, die 10 ccm Phosgengas mit Luft gemischt enthielt, nebengeschaltet war. Die Ausatmung des Tieres erfolgte durch ein weites Rohr in eine abgeschlossene geräumige Kammer von 8 cbm. Registriert wurde der Druck in der linken Carotis, der auf das künstliche Kapillarsystem von außen wirkende Druck und das Volumen des Herzens.

Nach Ingangsetzen des künstlichen Kreislaufs arbeitet das Herz bei einem Carotisdruck von 47—50 mm Hg und einem „Capillardruck" von 45 mm Hg gut und gleichmäßig. Nach Einschalten der Phosgenflasche ist unmittelbar keinerlei Änderung der Herztätigkeit an Druck, Pulsfrequenz und Volumkurve zu bemerken. Erst gegen Ende des Versuchs, der nach einstündiger Dauer abgebrochen wird, zeigt sich eine allmähliche Volumenzunahme des Herzens bei gleichzeitiger Verlangsamung des Blutstromes im künstlichen Kreislauf. Bei der Sektion ist die Luftröhre voll leicht blutigen Schaums, die Lunge rot gefleckt, deutlich teigig ödematös; sie wiegt 57 g, also 33,5 g pro kg.

Die angewandte Phosgenmenge von 10 ccm wog 44 mg, wovon die Hälfte als Verlust durch Absorption und Diffusion in der Flasche und den Zuleitungswegen gerechnet wurde. Vom Rest gelangte etwa $^1/_3$ in die Lunge, da die Atempumpe das 3fache des eigentlichen Atemvolumens (nämlich 7,5 statt 2,5 Liter pro Minute) förderte; der Überschuß floß an dem Seitenweg der Trachealkanüle in bekannter Weise vorbei. Deshalb wurde der wirksame Phosgenbetrag auf 7 mg geschätzt, was nach der üblichen Ausdrucksweise etwa 7000 ct entspricht.

In diesem Versuche blieb also die Herztätigkeit zunächst nach der

[1]) Knowlton and Starling, Journ. of Physiol. 44, 206, 1912.

Phosgeneinatmung normal und wurde erst beim Auftreten von Lungenödem und Stauung sekundär geschädigt.

Heitzmann fand bei der mikroskopischen Untersuchung der Herzen von den Katzen des großen Reihenversuches (S. 43ff.) ebenfalls keine direkten Schädigungen.

Dagegen wirken auf der Höhe der Gaserkrankung eine Reihe von Momenten auf das Herz ein, welche seine Tätigkeit sekundär beeinträchtigen können. Diese sind:

1. Die Erstickung. Auf der Höhe der Gaserkrankung ist zweifellos, wie gezeigt werden konnte, Sauerstoffmangel vorhanden. Außerdem kommt es bei den höchsten Graden des Lungenödems zur Kohlensäurestauung im Blute. Vielleicht treten auch noch sonstige Erstickungsstoffwechselprodukte im Blute auf. Alles dieses wirkt nachgewiesenermaßen schädlich auf das Herz ein. Besonders ist dieses für den Sauerstoffmangel und die Kohlensäure experimentell bewiesen worden.

2. Die beträchtliche Zunahme der Blutviskosität. Das Blut bekommt auf der Höhe der Erkrankung eine teerartige Beschaffenheit und fließt nur schwer durch die Kapillaren. Dadurch muß das Herz eine vermehrte Arbeitsleistung aufwenden, um dieses zähe Blut in Bewegung zu setzen.

3. Die bei der hochgradigen Dyspnöe stunden- und tagelang zu leistende vermehrte Arbeit der gesamten Atemmuskulatur. Diese wirkt auf das Herz geradeso wie z. B. jede starke sportliche Muskelanstrengung. Dazu kommt im Falle der Gasvergiftung, daß jede Steigerung der Muskelarbeit auf Gaskranke besonders schädlich wirkt, weil die Lunge den vermehrten Gaswechsel nicht zu leisten vermag.

4. Im Ödemstadium kommt dazu noch ein Kreislaufshindernis in der Lunge. Dieses muß besonders auf das rechte Herz schädlich wirken, und wenn dazu noch die Zunahme der Blutviskosität kommt, wird das rechte Herz erweitert werden und schließlich erlahmen müssen. Heitzmann sah bei den Katzen des großen Reihenversuches von der 9. Stunde ab das rechte Herz schlaff und erweitert. Bei den Tieren 6—8 (9—48 Stunden) war auch der linke Ventrikel erweitert.

Alle diese Momente wirken zusammen, um auf der Höhe der Erkrankung die Herztätigkeit ungünstig zu beeinflussen. Da die Leistungsfähigkeit des Herzens gerade von denjenigen Faktoren stark beeinflußt wird, welche die eigentliche Schwere der Gaserkrankung bedingen, so ist das Verhalten des Herzens ein vorzüglicher Gradmesser für den Verlauf der Erkrankung und die Widerstandsfähigkeit des Patienten.

Hiernach ist das Verhalten des Herzens bei der Gaserkrankung leicht verständlich.

In leichten Fällen und im Anfang der schweren Fälle ist der Puls normal, kräftig und regelmäßig.

Häufig ist der Puls kurze Zeit nach der Einatmung auffallend verlangsamt. Diese Frühbradykardie kann bis 40, ja bis 30 Schläge in der Minute betragen. Die Ursache konnte bisher nicht aufgeklärt werden, da sie beim Tier nach experimenteller Phosgenvergiftung nicht auftritt.

In schweren Fällen, besonders wenn der Zustand sich verschlechtert, steigt die Pulsfrequenz und kann 160, ja 180 in der Minute erreichen. Dabei wird der Puls klein, weich, unter Umständen unregelmäßig und kaum fühlbar.

Gleichzeitig läßt sich eine Dilatation des Herzens nachweisen. Die Erweiterung des rechten Herzens ist meist durch vorsichtige Perkussion festzustellen. Auf dem Röntgenschirm hat aber auch Kraus bei Schwerkranken eine Erweiterung des ganzen Herzens gefunden.

Die Herztöne sind anfangs gewöhnlich rein und infolge der Überlagerung durch die Lunge leise. Mit zunehmender Herzdilatation kann man häufig einen unreinen ersten Ton oder systolische Geräusche feststellen. Mit der Besserung des Allgemeinzustandes werden die Herztöne meist wieder ganz rein.

Die Stauung und Überlastung des rechten Herzens äußert sich häufig durch starke Pulsationen der Halsgefäße.

Das Verhalten der Herzkraft ist sehr wichtig für den Ausgang und die Beurteilung des Falles. Das Versagen des Herzens erfolgt in den meisten Fällen allmählich. Manchmal aber kommt es auch bei scheinbar verhältnismäßigem Wohlbefinden zu schnellem Tod durch plötzlichen Kollaps. Derartige Fälle haben anfänglich der Erklärung Schwierigkeit geboten, weil man für das Versagen des Herzens keine rechte Ursache anzugeben wußte. Nun haben aber zahlreiche Tierversuche ergeben, daß, wenn man gaskranke Tiere in einem Stadium tötet, in welchem das Allgemeinbefinden äußerlich noch wenig gestört ist, und noch keine hochgradigen Zeichen von Dyspnöe und Lungenödem vorhanden sind, man bei der Sektion schon sehr beträchtlich vergrößerte Ödemlungen findet. Ebenso zeigt der auf S. 93 ausgeführte Versuch, in welchem größere Mengen von Wismutaufschwemmung bei einem gesunden Tier durch die Trachea in die Lunge gespritzt wurden, daß auch bei nicht unbeträchtlicher Füllung der Lunge die Dyspnöe auffallend gering sein kann. Es ist anzunehmen, daß in solchen Fällen von plötzlichem Tod bei scheinbarem Wohlbefinden Gaskranker die Lungen schon deutlich vergrößert und mit Ödem vollgelaufen waren, ohne daß das starke Allgemeinerscheinungen machte, während doch schon ein Strömungshindernis in der Lunge für das rechte Herz und unter Umständen auch eine Zunahme der Blutviskosität bestand. Nach den oben S. 81 und 90 erwähnten Versuchen des einen von uns[1]) ist im Tierversuch die Ursache des plötzlichen Todes bei mäßigem Lungenödem häufig eine Ver-

[1]) Laqueur l. c.

legung der größeren Bronchen durch schaumige Ödemflüssigkeit, wodurch es zur Erstickung kommt.

Von dem Verhalten des Herzens wird die Prognose des Einzelfalles wesentlich mitbestimmt. Frühere Herzerkrankungen, höheres Lebensalter, vorangegangene Anstrengungen und Entbehrungen begünstigen das Auftreten von Kreislaufsstörungen. Besonders wirkt in diesem Sinne auch unzweckmäßiges Verhalten in den ersten Stunden nach der Gasvergiftung: Arbeitsleistung, weite Märsche usw.

Auffallend ist, daß in der Rekonvaleszenz (und zwar auch bei den leichten Fällen) eine deutliche Spätbradykardie zu beobachten ist, welche manchmal bis zu 14 Tagen andauert. Es wurden Pulszahlen von 50—36 in der Minute gezählt.

Diese Bradykardie scheint nichts für die Gaserkrankung Besonderes zu sein, wenigstens kommt sie auch bei Fällen von Kohlenoxydvergiftung zur Beobachtung und tritt bekanntlich auch in der Rekonvaleszenz von Infektionskrankheiten auf. Sie beruht nicht auf Überleitungsstörungen, denn der Venenpuls zeigt die gleiche langsame Schlagfolge wie der Arterienpuls. Vielmehr ist sie zentralen Ursprungs und beruht auf Erregung des Vagus, denn sie wird durch Atropie aufgehoben.

Bei zwei Kranken eines Feldlazaretts (Abteilung von Prof. Jamin) wurde am 7. Krankheitstage je 1 mg Atropin subkutan eingespritzt.

Die Pulszahlen waren folgende:

	Vorher	$1/2^h$	1^h	2^h	3^h	4^h	5^h	6^h
He.	48	63	98	87	55	54	60	—
Tr.	46	54	85	57	49	56	54	52

Ebenso ist auch von anderer Seite beobachtet worden, daß die Spätbradykardie durch Atropin vorübergehend aufgehoben werden kann.

Die geschilderte Spätbradykardie tritt auch in solchen Fällen in normaler Stärke ein, welche während der Krankheit kein Digitalispräparat bekommen haben. Der Blutdruck kann selbst bei hochgradiger Bradykardie (36) ganz normal sein.

In der Rekonvaleszenz findet sich oft noch lange eine auffallende Labilität der Herztätigkeit und des Kreislaufes. Läßt man die Leute aufstehen, so kommt es zu Pulsbeschleunigungen, zu Atemnot und Herzklopfen besonders nach geringgradigen Muskelanstrengungen, zu Blutdrucksenkung, Frequenzwechsel, Unfähigkeit zur Verrichtung schwererer Arbeit. Es dauert längere Zeit, bis das Herz sich von der Überanstrengung bei der Gaserkrankung erholt, geradeso wie es auch nach sportlichen Überanstrengungen des Herzens Zeit braucht, bis die Schädigung überwunden ist.

b) *Verhalten des Blutdrucks.*

Ehe man genauere Untersuchungen angestellt hatte, glaubte man das Verhalten des Blutdrucks ohne weiteres voraussagen zu können. Gaserkrankung führt zur Erstickung, Erstickung bewirkt Blutdrucksteigerung, also erwartete man, bei der Gaserkrankung einen gesteigerten Blutdruck zu finden und kam dadurch selbst zur Empfehlung blutdrucksenkender Arzneimittel.

Die Tierversuche, sowie die Beobachtungen am Menschen (Müller und Schürmann u. v. a.) lehrten jedoch das Gegenteil. Von Anfang

der Vergiftung an kommt es zu einer schrittweise zunehmenden Blutdrucksenkung.

Im einzelnen ergab sich bei den Tierversuchen folgendes:

Methode:

Da beim gleichen Tier der Blutdruck stundenweise zu messen war, so konnte nur ein unblutiges Verfahren Anwendung finden. Wir verwendeten den Blutdruckmesser von Gärtner, ebenso wie das auch W. Trendelenburg[1]) schon früher getan hatte, mit gutem Erfolg. Man bestimmt dabei den Druck in mm Hg, bei dem das Blut in die vorher blutleer gemachte Katzenpfote einströmt. Bei Katzen mit hellen Ballen ist der Punkt scharf zu bestimmen. Das Tier wird vom Diener in Seitenlage gehalten, die Gärtnermanschette um den Unterarm, bei kleinen Katzen um den Oberarm gelegt, dann das Blut aus der Pfote mit einer Mullbinde verdrängt, die Manschette bis 160 mm Druck aufgeblasen und in üblicher Weise unter langsamem Zurückgehen mit dem Drucke der Augenblick des Einströmens beobachtet. Meist wurden 4 Bestimmungen hintereinander ausgeführt, die bei ruhigen Tieren nur um 10 mm auseinanderliegende Werte ergaben. (Bei unruhigen Tieren finden sich natürlich größere Unterschiede bis zu 40 mm, und auch größere Differenzen bei Messungen an aufeinanderfolgenden Tagen.) Bei guten ruhigen Katzen findet man aber auch an verschiedenen Tagen gut übereinstimmende Werte, aus denen sich dann der durchschnittliche Normaldruck berechnen läßt.

Trendelenburg hat die mit der Gärtnerschen Methode erhaltenen Drucke mit den Ergebnissen der blutigen Messung mit dem Quecksilbermanometer beim gesunden Tiere verglichen und gefunden, daß die Werte nicht sehr erheblich voneinander abweichen, und daß vor allen Dingen mit dem Gärtnerschen Verfahren sich alle Änderungen des Blutdrucks der Richtung und Intensität nach gut feststellen lassen. Wir haben das gleiche bei gaskranken Tieren feststellen können. Meist war bei ihnen der blutig gemessene Druck in der Carotis höher, im Durchschnitt etwa 17 mm Hg, weil ein Teil des Druckes bei der Gärtnermethode von der Gefäßwand und dem darüberliegenden Gewebe aufgenommen wird. Bei niedrigen Druckwerten kann der nach Gärtner gemessene Druck auch etwas höher liegen als der mit dem Quecksilbermanometer erhaltene Wert. Auch nach unseren Feststellungen ist die Methode gut geeignet, Schwankungen des Blutdrucks richtig wiederzugeben, wenn auch die absoluten Druckwerte nicht immer vollständig richtig sind. Folgende Tabelle gibt einige Vergleichswerte der blutigen und unblutigen Druckmessung bei phosgenkranken Tieren:

Vergleich der blutigen und unblutigen Blutdruckmessung bei phosgenkranken Tieren.

Tier	Carotis-Druck mm Hg	Gärtner-Methode am Vorderarm mm Hg
A	144	120
B	143	124
C	142	135
B	63	72
B	55	50
B	28	0

[1]) W. Trendelenburg, Über die Anwendung des Gärtnerschen Verfahrens der unblutigen Brutdruckmessung im Tierversuch. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. II, 1. 1913.

Brieger hat darauf aufmerksam gemacht, daß bei erhöhter Blutviskosität die Gärtnermethode nicht ganz richtige Werte ergibt. Er stellte Modellversuche an, bei denen Flüssigkeiten verschiedener Viskosität unter Druck pulsierend durch einen Gummischlauch strömten, an welchem der Druck nach Riva-Rocci gemessen wurde. Bei Verwendung einer Stärkelösung mit der Viskosität $V = 5{,}8$ ergab sich ein niedrigerer Druck als bei Verwendung von Wasser. Es ist das auch verständlich, weil das visköse Blut durch ein Hindernis (die Kompressionsstelle unter der Manschette) schlechter durchströmt als normales Blut. Das Hauptergebnis der Blutdruckmessungen am gaskranken Tiere bleibt aber durch diese Feststellung Briegers unbeeinflußt, weil die wichtigsten Änderungen des Blutdruckes schon zu einer Zeit eintreten, wo die Blutviskosität noch normal ist.

Ergebnisse:

In Versuch 49a (Abb. 28) beträgt der Normalblutdruck (——) vor der Vergiftung im Mittel 146 mm Hg. Fünf Viertelstunden nach der Vergiftung mit 696 ct Phosgen ist der Blutdruck bereits auf 81 mm

Abb. 28. Vers. 49a. Katze. 3,1 kg.

Abb. 29. Vers. 41a. Katze. 2,5 kg.

gefallen, während nur ganz leichte Dyspnöe erkennbar ist, und die Atemfrequenz (- - -) auf 60 stieg. Am Nachmittage des gleichen Tages und am folgenden Morgen beträgt der Blutdruck 75 und 83 mm bei andauernd leichter Dyspnöe.

In Versuch 41a (Abb. 29) ist der Normalblutdruck 115 (——). Fünf Viertelstunden nach der Vergiftung mit 785 ct ist der Blutdruck auf 85 mm gefallen, ohne daß irgendwelche Dyspnöe auftritt. Am gleichen Nachmittag beträgt der Druck bei leichter Dyspnöe 75 mm, am folgenden Tage bei mittlerer und starker Dyspnöe 83—65 mm, am Morgen darauf 60 mm Hg. Es handelt sich hier um eine schwere, zum Tode führende Vergiftung.

Die Gesamtheit der angestellten Bestimmungen ist aus der folgenden Tabelle ersichtlich. Diese gibt zuerst den durchschnittlichen Normaldruck und danach für die einzelnen Zeitabschnitte nach der Vergiftung die gemessenen Blutdrucke unter gleichzeitiger Angabe des Grades der Dyspnöe.

Bei sämtlichen Versuchen findet sich nach der Phosgenvergiftung

eine Senkung des Blutdrucks. Diese beginnt bereits sehr bald nach der Vergiftung und ist mit Ausnahme von Versuch 41b und 44b nach 1—2 Stunden bereits deutlich erkennbar, zu einer Zeit, wo noch keine Dyspnöe vorhanden zu sein braucht, jedenfalls aber vor dem Eintritt des Ödemstadiums. Mehrfach ließ sich schon $^1/_2$ Stunde nach der Vergiftung eine deutliche Drucksenkung nachweisen. Diese nimmt dann schrittweise zu, und zwar auch im Ödemstadium. Bei der Katze sinkt der Blutdruck auch bei stärkster Dyspnöe weiter und erreicht Werte von 60—65 mm Hg. Kurz vor dem Tode sinkt er sehr stark und wird schließlich unmeßbar.

Verhalten des Blutdruckes bei der Phosgenvergiftung.

Vers.-Nr.	Durchschnittl. Normaldruck	Phosgen-Dosis ct	Blutdruck nach der Vergiftung							Tot oder getötet nach	Lungengewicht pro kg
			1—2h	2—4h	5—7h	7—8h	24h	30h	über 30h		
42 c	139	800	—	—	123 θ	—	102 l	128 θ	127 θ	überlebt	—
40 a	115	806	—	60 θ	—	—	—	—	—	20h	47,0 g
40 b	79	806	—	60 θ	—	—	—	—	—	20h	41,5 g
40 c	110	806	—	80 l	—	—	—	—	—	20h	28,5 g
41 a	115	758	85 θ	82 θ	75 l	—	75 st	65 st	60	55h	22,4 g
41 b	95	758	101 θ	100 θ	82 l	—	—	—	—	20h	32,5 g
42 a	159	800	—	—	122 m	—	—	—	—	7h	23,0 g
42 b	113	800	—	—	105 l	—	—	—	—	22h	32,5 g
44 a	120	624	82 θ	—	88 θ	—	—	—	—	5h	39,0 g
44 b	118	624	117 θ	—	64 m	64 st	—	—	—	22h	27,0 g
49 a	146	696	81 l	76 l	75 l	—	83 l	82 st	—	31h	25,0 g
49 b	133	696	119 θ	125 θ	98 l	97 l	86 m	85 st	110 l	49h	20,0 g
49 c	133	696	104 θ	—	90 θ	78 θ	84 m	—	—	24h	32,0 g
Im Mittel	119,6		98	90	88,8	79,6	82	77,3		24h	30,9 g
Blutdruck in % des Normaldruckes	100		80,0	77,8	70,6	62,2	62,2	58,8			

θ keine Dyspnöe. l leichte Dyspnöe. m mittlere Dyspnöe. st starke Dyspnöe.

Im Falle leichter Vergiftung (Versuch 42c) mit nur ganz geringer Dyspnöe ist nach 24 Stunden eine deutliche, wenn auch geringfügige Drucksenkung nachweisbar, wobei aber der Druck stets über 100 mm bleibt und mit der Genesung wieder zur Norm ansteigt.

Im Versuch 49b sinkt der Blutdruck mit zunehmender Erkrankung und hebt sich danach wieder mit der Besserung des Allgemeinbefindens und dem Rückgange der Dyspnöe.

Die Zahlen der untersten Reihe in der Tabelle geben die mittlere prozentische Blutdrucksenkung in den verschiedenen Zeitabschnitten nach der Vergiftung. Aus ihnen ist die Kurve Abb. 30 gezeichnet, aus der man den allgemeinen Verlauf der Blutdrucksenkung beim phosgenvergifteten Tiere erkennt. Der Anfangsblutdruck ist hier als 100 bezeichnet. Schon nach 2 Stunden ist der Druck auf 80% der Norm gefallen und senkt sich im Verlaufe der Erkrankung auf 60%.

In 3 Versuchen, in welchen die Tiere eine schwere Vergiftung (1200 bis 1500 ct) überlebten, war noch nach 2—4 Wochen eine deutliche Blutdrucksenkung vorhanden.

Während über die Tatsache der Blutdrucksenkung kein Zweifel besteht, ist eine befriedigende Erklärung bisher nicht gelungen. Es müssen hierüber noch weitere Versuche angestellt werden. Zweckmäßig unterscheidet man bei der Erörterung der möglichen Ursachen für die Blutdrucksenkung zwischen dem ersten Krankheitsstadium vor dem Eintreten des Ödems und dem eigentlichen Ödemstadium.

Abb. 30. Einfluß der Phosgenvergiftung auf den Blutdruck.

Es lassen sich eine Reihe von Ursachen für die Blutdrucksenkung ausschließen.

1. Die Drucksenkung ist unabhängig vom Vagus, denn sie tritt in genau derselben Weise und in dem gleichen Ausmaße ein, wenn beide Vagi vor der Vergiftung durchtrennt werden.

Auch bei diesen Versuchen wurde zur Vermeidung von Kehlkopflähmung und dadurch bedingtem Atemhindernis zunächst der rechte Vagus unterhalb des Recurrens durchschnitten und 5—7 Tage danach der linke Vagus am Halse. Durch die Sektion wurde jedesmal das Gelingen der Vagusdurchschneidung kontrolliert.

Folgende Versuchsbeispiele zeigen, daß die Blutdrucksenkung bei vagotomierten Katzen nach Phosgenvergiftung unverändert, ja besonders stark auftritt.

Bei den beiden Tieren in Versuch 87a und 87b wurde am 30. I. 1917 in Äthernarkose der rechte Vagus unter Schonung des Recurrens durchschnitten. Beide Tiere waren am 2. II. munter, liefen lebhaft herum, atmeten normal und fraßen. Am 3. II. wurde bei beiden in Äthernarkose der linke Vago-sympathicus am Halse durchschnitten. Es trat danach keine stridoröse Atmung auf. Die Tiere fraßen gut. Vom 8. bis 10. II. wurde täglich der Blutdruck bestimmt. Am 12. II. wurden die Tiere mit ca. 1500 ct Phosgen vergiftet. Bei Katze 87a sank der Blutdruck sofort nach der Vergiftung von seiner normalen Höhe, welche durchschnittlich 97 mm betragen hatte, auf 62 mm und eine Stunde später sogar auf 41 mm. Dabei war das Tier zu dieser Zeit, wie auch in den nächsten Stunden, anscheinend völlig normal und lebhaft, sprang herum und fraß. Der Blutdruck stieg vorübergehend wieder auf 50, hielt diesen Wert auch am nächsten

Morgen, um im Laufe des Tages bis auf 26 zu sinken; denselben tiefen Stand hatte der Blutdruck auch noch am dritten Tage. Er stieg dann auf 47 mm. Um das Tier zu töten, wurde es dann zunächst ätherisiert, worauf sofort der Blutdruck auf 67 mm stieg, und dann mit Chloroform vergiftet.

Eine noch stärkere Senkung zeigte sich in Versuch 87b. Der Druck sank im Laufe von 23 Stunden von einem mittleren Normaldruck von 113 mm fast bis zur Nullinie ab. Bei diesem Tier war am folgenden Tage deutliche Dyspnöe ohne jede Steigerung der Atemfrequenz zu beobachten. In ähnlicher Weise verlief noch ein dritter Versuch.

Nach Vagusdurchschneidung tritt also die Blutdrucksenkung nach Phosgenvergiftung in unveränderter Weise auf. Ebenso läßt sich zeigen, daß ausgiebige Atropinisierung (Lähmung der Vagusendigungen im Herzen) die durch Phosgen hervorgerufene Blutdrucksenkung nicht aufhebt (s. unten S. 258).

Man hat verschiedentlich die Vermutung geäußert, daß die Blutdrucksenkung am Anfang der Gasvergiftung auf einer Vagusreizung beruht. Nach den hier geschilderten Versuchen ist sie aber sowohl im Anfangs- wie im Ödemstadium von einer Erregung des Vagus unabhängig.

Bei Einatmung starker Phosgenkonzentrationen haben Gildemeister und Heubner bei tracheotomierten Katzen eine schnell vorübergehende Blutdrucksenkung beobachtet, welche nur bei erhaltenen Vagis eintritt, und an welche sich dann die typische langsame, von den Vagis unabhängige Drucksenkung anschließt. Es handelt sich hier um einen durch den Reiz des konzentrierten Phosgens in den tieferen Luftwegen ausgelösten depressorischen Reflex. Pulsverlangsamung tritt dabei nicht ein.

2. Die Blutdrucksenkung ist unabhängig von einer Lähmung des vasomotorischen Zentrums. Denn der Blutdruck läßt sich in den verschiedenen Stadien der Erkrankung durch Erregung des vasomotorischen Zentrums jederzeit in die Höhe treiben; das Zentrum bleibt also erregbar. Das Auslösen einer zentral bedingten Blutdrucksteigerung gelingt durch sensible Reize (Aufbinden des Tieres auf das Versuchsbrett, Pfotenkneifen), leichtes Ätherisieren, Zuhalten der Nasenlöcher usw. gerade so schnell und ausgiebig wie bei normalen Tieren.

Beispielsweise stieg bei einem Tier (49a), dessen Normalblutdruck 146 mm betragen hatte, 6—7 Stunden nach der Vergiftung der Blutdruck durch leichtes Ätherisieren von 75 auf 120 mm (Gärtner). Bei fortdauernder Äthernarkose wurde der Blutdruck mit dem Quecksilbermanometer gemessen. Er ließ sich durch Zuklemmen der Nase vorübergehend von 145 auf 174 und von 142 auf 190 mm Hg steigern.

In Versuch 49b betrug der Normalblutdruck 133 mm. 30 Stunden nach der Vergiftung ließ sich der Blutdruck durch Aufbinden und leichte Äthernarkose von 84 auf 130 mm (Gärtner) steigern. In diesem Zustand trat nach vorübergehendem Verschluß der Nase eine Blutdrucksteigerung von 120 auf 165 mm (Gärtner) und von 145 auf 208 mm (Hg-Manometer) ein.

In Versuch 87a, wo der Normalblutdruck 96 mm betragen hatte, ließ sich der Druck 52 Stunden nach der Vergiftung durch Ätherisieren von 47 auf 67 mm (Gärtner) steigern.

Diese Versuche zeigen, daß das vasomotorische Zentrum bei ausgesprochener Blutdrucksenkung noch erregbar ist, und daß diese daher nicht auf einer Lähmung dieses Zentrums beruhen kann.

Derselbe Schluß ergibt sich auch, wie noch zu schildern sein wird, aus Beobachtungen am Menschen.

3. Die Blutdrucksenkung ist, wenigstens in den Anfangsstadien, unabhängig von Herzschwäche. Das ergibt sich erstens aus der Tatsache, daß der Blutdruck bereits innerhalb der ersten Stunde nach der Vergiftung sinkt, wenn das Herz noch vollständig kräftig ist, und zweitens aus den soeben angeführten Versuchen, in denen das Herz imstande war, auf sensible Reizung und nach leichter Erstickung, die zur Verengerung der Gefäße durch Erregung des vasomotorischen Zentrums führen, Blutdrucksteigerungen bis über 200 mm Hg hervorzurufen. Es ist also das Herz in diesem Stadium noch zu beträchtlicher Mehrarbeit befähigt.

Im Ödemstadium bei schweren Fällen kommt es, wie oben dargestellt wurde, infolge der Erstickung, der zunehmenden Viskosität und der Anstrengung der Atemmuskeln zur Herzschwäche. Daß diese die Blutdrucksenkung noch weiter vertiefen kann, bedarf keiner Begründung.

4. Die Blutdrucksenkung ist, wenigstens in den Anfangsstadien der Erkrankung, unabhängig von der Zunahme der Blutviskosität und dem Plasmaverluste des Blutes. Die Bluteindickung erfolgt nach der Phosgenvergiftung sehr allmählich, ist häufig in den ersten Stunden überhaupt noch nicht nachweisbar und erreicht erst mit der stärkeren Entwicklung des Lungenödems nach einer Reihe von Stunden oder am folgenden Tage ihren Höhepunkt. Manchmal tritt sogar in den ersten Stunden eine vorübergehende Blutverdünnung ein. In dieser ersten Zeit ist aber bereits die Blutdrucksenkung deutlich ausgesprochen und kann daher nicht von einer Bluteindickung abhängig sein. Hierdurch wird es auch ausgeschlossen, daß die Blutdrucksenkung bei der Gaserkrankung überhaupt nicht wirklich vorhanden, sondern nur vorgetäuscht wird dadurch, daß man nach dem Riva-Roccischen bzw. Gärtnerschen Verfahren bei erhöhter Blutviscosität zu niedrige Blutdruckwerte findet (Modellversuche von Brieger). Da die Blutdrucksenkung auch bei leichten Fällen ohne Bluteindickung und bei schweren Fällen vor der Bluteindickung festzustellen ist, kann es sich nicht um eine derartige Täuschung handeln. Dagegen ist es sehr wohl möglich, daß auf der Höhe der Erkrankung bei starker Bluteindickung das unblutige Meßverfahren den Blutdruck um einen bestimmten Wert zu niedrig angibt, und daß daher eine gewisse Korrektur erforderlich ist.

5. Im Anfang der Erkrankung ist, wie die Durchblutungsversuche

gelehrt haben, der Kreislauf durch die phosgenvergiftete Lunge normal oder nur wenig herabgesetzt.

Es ist daher nicht möglich, die Blutdrucksenkung im Anfang auf ein Kreislaufhindernis in der Lunge zurückzuführen, so einleuchtend eine derartige Erklärung sein würde.

Dagegen wird nach den Durchblutungsversuchen der Lungenkreislauf im Ödemstadium mehr und mehr erschwert. Es muß daher auf der Höhe der Erkrankung, sobald das rechte Herz diesen Widerstand nicht mehr völlig überwinden kann, der Blutzufluß zum linken Herzen allmählich abnehmen und das Minutenvolumen des Herzens sinken. Hierdurch wird die Senkung des arteriellen Druckes weiter unterstützt.

Aus dieser Auseinandersetzung ergibt sich, daß es bisher nicht gelungen ist, für die Blutdrucksenkung, welche schon kurze Zeit nach der Vergiftung vor dem Auftreten sonstiger Krankheitserscheinungen beginnt, eine befriedigende Erklärung zu finden. Hierüber müssen noch weitere Experimente angestellt werden, vor allem an Tieren, bei denen alle afferenten Bahnen von der Lunge nach dem Zentralnervensystem unterbrochen sind.

Dagegen wird die einmal eingetretene Drucksenkung auf der Höhe der Erkrankung weiter verstärkt durch eine Reihe von Einflüssen, welche den Kreislauf schädigen. Als solche fanden sich: Herzschwäche, zunehmende Bluteindickung und Behinderung des Lungenkreislaufs im Ödemstadium.

Asphyktische Blutdrucksteigerungen sind beim gaskranken Tier bisher nicht beobachtet worden.

Über das Verhalten des Blutdrucks beim gasvergifteten Menschen sind zahlreiche Beobachtungen angestellt, über welche von anderer Seite berichtet wird. Im Anschluß an die Tierversuche möge hier nur folgendes bemerkt werden.

Da beim Tier der Blutdruck nach Phosgeneinatmung schon vor dem Eintritt anderer objektiver Symptome sinkt, so hatte man gehofft, durch Blutdrucksenkung beim Menschen die objektive Frühdiagnose auf Gaserkrankung stellen zu können. Doch hat sich dieses nicht bewährt, da man den Normalblutdruck des betreffenden Kranken vor der Vergiftung nicht kennt und außerdem in der Gefechtszone so viel andere Faktoren den Blutdruck beeinflussen, daß ein eindeutiges Ergebnis nicht erhalten wird.

Bei der Einlieferung ins Feldlazarett, also etwa 6—12 Stunden nach der Vergiftung, ist in einer Reihe von Fällen der Blutdruck normal.

Bei einer großen Anzahl von Kranken findet sich aber eine deutliche Erniedrigung des Blutdrucks. Man mißt dann Werte unter 100 mm Hg, manchmal bis zu 75 und 70 mm.

Als normaler Blutdruck ist bei Soldaten 110—125 mm Hg zu betrachten (Jamin). Unter 70 von Rostoski untersuchten gesunden Soldaten fanden sich nur bei 3 vorübergehend Blutdrucke unter 100 mm, niemals über 140 mm Hg.

Unter 10 Fällen von Gasvergifteten eigener Beobachtung fand sich am ersten Tage (nach 19—23 Stunden) viermal eine Blutdrucksenkung auf 90—95 mm Hg. Am 2.—4. Tage wurde bei einer größeren Anzahl der Druck gemessen und Senkungen auf 80—95 mm Hg gefunden. Die Senkungen gingen allmählich zurück, so daß am 8. Tage der niedrigste gemessene Wert 112 mm Hg betrug.

Rostoski fand unter 60 Gaskranken im Feldlazarett am Tage nach der Vergiftung 16mal Blutdrucke unter 100 mm Hg. Die Senkung dauerte unter Umständen bis in die zweite Woche.

In einer Reihe schwerer Fälle mit hochgradiger Atemnot und Cyanose wurde der Blutdruck beim Menschen gesteigert gefunden. Es fanden sich Werte bis auf 150 mm Hg. Diese Blutdrucksteigerung ist durch die Erstickung bedingt und geht auf die Darreichung von Sauerstoff glatt zurück. Das konnte in 6 Fällen mit Sicherheit festgestellt werden. Am besten erkennt man dieses Verhalten durch den Vergleich der folgenden drei Beispiele:

1. Schw. Schwere Erkrankung nach englischem Kampfgas. Am dritten Tage ist bei starker Atemnot und hochgradiger Cyanose der Blutdruck 138 mm Hg. Nach 5 Minuten dauernder Sauerstoffeinatmung ist die Cyanose geschwunden und der Blutdruck auf 118 mm, einen normalen bzw. etwas unternormalen Wert, gefallen.

2. Sü. Schwere, schließlich tödlich verlaufende Vergiftung mit englischem Kampfgas. Am dritten Tage starke Dyspnöe und hochgradige Cyanose. Der Blutdruck ist 147 mm Hg. Nach 5 Minuten dauernder Sauerstoffeinatmung bessert sich die Cyanose deutlich, schwindet aber nicht ganz (die Hände bleiben immer noch blau). In Übereinstimmung damit geht der Blutdruck auf 133 mm Hg herab, das ist ein immer noch übernormaler Wert.

3. Ho. Schwere Vergiftung mit englischem Kampfgas. Hat am vierten Tag keine Cyanose mehr. Der Blutdruck beträgt 118 mm Hg. Nach 5 Minuten dauernder Sauerstoffeinatmung wird der Blutdruck wieder zu 118 Hg gemessen.

Die Tatsache, daß Sauerstoffeinatmung bei nicht dyspnoischen Kranken keine Senkung des Blutdruckes bedingt, wurde noch bei verschiedenen anderen Kranken bestätigt.

Hieraus ergibt sich, daß die Blutdrucksteigerung in den schweren Stadien der Gaserkrankung durch die Erstickung bedingt ist und zurückgeht, wenn es gelingt, die Cyanose durch Sauerstoffeinatmung zu beheben. Im Gegensatz zum Tier tritt also beim Menschen in schwersten Fällen von Gaserkrankung eine asphyktische Blut-

drucksteigerung auf, die auf Sauerstoffmangel beruht. Es ist dieses ein sicherer Beweis für die oben S. 119—122 festgestellte Tatsache, daß tatsächlich auf der Höhe der Erkrankung Sauerstoffmangel besteht.

Ferner lehrt die asphyktische Blutdrucksteigerung, daß ebenso wie beim Tier auf der Höhe der Erkrankung das vasomotorische Zentrum erregbar ist und daß daher eine etwaige Blutdrucksenkung nicht von einer Lähmung des vasomotorischen Zentrums abhängig sein kann.

Zusammenfassend läßt sich über die Beeinflussung von Herz und Blutdruck bei der Phosgenvergiftung folgendes sagen:

1. Das Herz wird nicht direkt toxisch beeinflußt. Im Anfang ist die Herztätigkeit (außer vorübergehender gelegentlicher Pulsverlangsamung) nicht beeinträchtigt. In schweren Fällen kommt es auf der Höhe der Erkrankung zu Herzschwäche mit schnellem, kleinem Puls, Herzerweiterung und Stauung. Als Ursache hierfür sind Erstickung, erhöhte Blutviskosität, vermehrte Arbeit der Atemmuskeln und Kreislaufshindernis in der Ödemlunge anzusehen.

2. Der Blutdruck sinkt im Tierversuch schon unmittelbar nach der Vergiftung vor dem Auftreten des Ödems stark ab. Diese Senkung nimmt mit zunehmender Schwere der Erkrankung schrittweise zu. Eine Erklärung hierfür hat sich bisher nicht finden lassen. Auf der Höhe der Erkrankung wird sie durch Herzschwäche, Bluteindickung und Behinderung des Lungenkreislaufs verstärkt.

3. Auch beim Menschen ist die Blutdrucksenkung in einem Teil der Fälle beobachtet worden. Bei schwerer Cyanose kann durch Sauerstoffmangel eine asphyktische Erregung des vasomotorischen Zentrums zu Blutdrucksteigerung führen.

Wirkung auf den Stoffwechsel.

Stoffwechselversuche mit Phosgen liegen bisher nicht vor. An ihrer Stelle sei hier eine Versuchsreihe angeführt, welche Heubner und Soika mit „Perstoff" (Perchlorameisensäuremethylester) angestellt haben. Die Vergiftung mit Perstoff gleicht im klinischen Verlauf und anatomischen Befund vollkommen der Phosgenvergiftung, und die Substanz wird auch nach den Untersuchungen von Rona beim Zusammentreffen mit wässerigen Flüssigkeiten ebensoschnell unter Säureabspaltung zersetzt wie Phosgen.

Zu den Versuchen diente eine Hündin, an der schon verschiedene andere Stoffwechselversuche angestellt worden waren. Nach der letzten Versuchsperiode, am 21. XII. 17, wog das Tier 6,1 kg; es wurde wieder reichlich mit gemischter Nahrung gefüttert, wobei es bis 24. XII. auf 6,8, bis 30. XII. auf 7,5 kg zunahm. Am 17. I. 18 begann bei einem Gewicht von 7,3 kg gleichmäßige Fütterung mit täglich 300 g gekochtem, nicht analysiertem Pferdefleisch; vom folgenden Tage an wurde der Harn durch Katheterisieren täglich $5^h 30'$ zur Analyse abgegrenzt. Am 22. erhielt das Tier zum letzten Male Futter, am 25. I. um 6^h p. m., also am

Anfange des dritten Hungertages, wurde es bei 7,15 kg Gewicht vergiftet: es kam für $15^1/_2$ Minute in die 8 cbm-Gaskammer, in die 3 ccm Perstoff in benzolischer Lösung versprüht worden war; der ct-Wert ist auf 2900 zu schätzen.

Während der Vergiftung äußerte das Tier sofort heftige Erregung und suchte nach einem Ausgang, saß dann in gedrückter Haltung mit hängendem Kopf und häufigem Schnauzenlecken da. Nach der Vergiftung zeigte es sich deutlich geschädigt, apathisch und ruhebedürftig, leckte und schluckte häufig, würgte auch ab und zu einmal. Am folgenden Tag war die Apathie unverändert, die Nase trocken, die Hornhäute trocken und runzelig; die Atmung war deutlich dyspnöisch (auch Nasenflügelatmen), stoßend und abnorm frequent: 30—35 mal pro Minute gegen 13—15 am Tage vorher (vor, während und sofort nach der Vergiftung). Zuweilen stellte sich Husten und Würgen ein, so besonders bei Rückenlage während der Katheterisierung, wobei etwas heller Schleim aus dem Rachen entleert wurde. Am zweiten Tage nach der Vergiftung hörte die Schleimentleerung auf, während der übrige Zustand ziemlich unverändert blieb; das Tier machte einen recht kranken Eindruck; die Frequenz der Atmung blieb dauernd zwischen 30 und 40 in der Minute. Erst am 30. I. sank sie auf 20—25 und verlor den krampfartigen Typus, während sich gleichzeitig der Allgemeinzustand sichtlich besserte; dagegen war häufiges Schnaufen eingetreten, ohne daß etwas entleert wurde. Am 31. I. war auch dies Symptom wieder nahezu geschwunden, die Atmung in der Ruhe auf 13 Züge in der Minute herabgegangen und das Verhalten des Tieres von der alten Munterkeit, obwohl der Hunger die ganze Zeit angedauert hatte. Der Versuch wurde abgebrochen, das Tier erhielt Futter und erholte sich vollständig.

Zur Analyse kam der Harn jedes Tages, sowie der am Vergiftungstage entleerte Schleim; der Kot wurde vernachlässigt. Im Harn wurde außer dem Stickstoff aus äußeren Gründen nur Kreatinin bestimmt. Die Methoden waren die von Kjeldahl und Folin (mit der Modifikation nach Autenrieth und Königsberger).

Die Ergebnisse der Analysen finden sich auf den Tabellen I bis III (S. 168 und 169), sowie den Kurven Abb. 31 und 32 zusammengestellt. In der Fütterungs-

Abb. 31. Stickstoff.

Abb. 32. Kreatinin.

periode sind die Schwankungen der Stickstoffausscheidung groß, was zum Teil Folge der ungleichmäßigen Beschaffenheit der einzelnen Fleischportionen, zum Teil Nachwirkung der vorherigen, unmittelbar vor Versuchsbeginn erst abgesetzten gemischten Kost sein kann. Der Kreatininstickstoff beträgt im Durchschnitt 2,2% des Gesamtstickstoffes. Mit Einsetzen des Hungers sinkt der Stickstoffwert

auf eine Größe, wie sie an demselben Tier bei gleichem vorherigem Gewicht schon in früheren Versuchen annähernd beobachtet worden war. Der Kreatininwert sinkt dagegen stärker ab, so daß er am ersten Hungertag nur 2,4% beträgt (sonst über 4%).

Tabelle I.

Versuchs-tag.	Der Harn wurde aufgefüllt auf cm³	Ang. cm³	Verbr. $\frac{n}{1}$ H_2SO_4 cm³	N Gef. g.	Vom salzs. Harn cm³	Verdünnt auf	Kreatinin Authenrieth-keil Teilstr. Mittelzahl	in 1000 cm³ Kreatinin mg
1.	500	10	20,24	0,283				
(18. 1. 18.)		10	20,22	0,283				
2.	1000	10	15,25	0,214				
		10	15,27	0,214				
3.	500	10	22,52	0,315	2	1000	66,6	3,1
		10	22,48	0,315	2	1000	67,2	3,03
4.	500	10	12,30	0,172	3	1000	61,6	3,73
		10	12,28	0,172	5	1000	35,5	6,9
5.	500	10	18,47	0,259	1,2	250	44,9	5,8
Hunger		10	18,45	0,258	5	1000	42,3	6,08
6.	500	10	5,01	0,070	5	1000	75,9	2,0
		10	4,99	0,070	2	250	65,1	3,3
7.[1])	200	10	6,32	0,088	1,5	200	39,1	6,46
		10	6,31	0,088	1,5	250	53,4	4,75
	+ 200[1])	20	5,97	0,084				
Vergiftung		20	5,98	0,084				
8.	200	15	6,70	0,094	1,5	250	53,8	4,70
		15	6,68	0,094	1,2	200	54,3	4,64
9.	1000	20	10,11	0,142	2	250	44,9	5,78
		20	10,13	0,142	1,5	200	46,7	5,55
10.	500	10	5,60	0,078	1	200	48,9	5,3
		10	5,62	0,079	2	500	60,0	3,92
11.	500	10	4,61	0,065	3	250	25,8	8,1
		10	4,57	0,064	4	500	46,7	5,56
12.	500	10	3,81	0,053	3	250	44,0	5,73
		10	3,83	0,054	3	250	44,5	5,82

Tabelle II.
Analyse des Schleims aus Rachen und Nase vom 8. Versuchstag.

Aufgefüllt auf ccm	Angewandt ccm	Verbr. $\frac{n}{1}$ H_2SO_4 ccm	Gef. N g
100	5	0,38	0,0053
	5	0,40	0,0056

[1]) Ein Teil des Harns 7 entging dem Katheterisieren, wurde aber sofort danach (vor der Vergiftung) spontan gelassen und so sorgfältig als möglich gesammelt; er wurde für sich aufgefüllt und analysiert.

Tabelle III.

Siebentägige Hungerperiode mit Vergiftung des Tieres am Anfang des dritten Hunger- und achten Versuchstages mit 2900 ct Perstoff.
Harn abgegrenzt am 18. I. 18, 5^h 30′ N.

Versuchs-tag	Wasser cm³	Fleisch g	Menge des Harns cm³	N g	Kreatinin N g	Körpergewicht am Ende des Versuchs-tages kg
1. (18. I. 18.)	460	300	342	14,16		7,35
2.	315	300	340	10,68		7,55
3.	220	300	803	15,75	0,30	7,55
4.	0	300	202	8,60	0,27	7,40
5.	190	300	300	12,92	0,25	7,55
			Hunger			
6.	0	0	88	3,50	0,08	7,20
7.	0	0	48[1]	2,60	0,09[2]	7,15
8.	245	0	36	1,87[3]	0,06	7,10 Vergiftung
9.	200	0	300	7,09	0,30	6,80
10.	110	0	140	3,93	0,20	6,70
11.	145	0	108	3,22	0,14	6,60
12.	65	0	84	2,68	0,10	6,40

Am 1. und 6. Versuchstag wurde fester Kot abgesetzt, der nicht analysiert wurde.

Nach der Vergiftung lassen sich deutlich zwei getrennte Perioden feststellen: der erste Tag, an dem ein Sinken des Stickstoff- und Kreatininwertes zu bemerken ist und die darauffolgenden Tage, die einen steilen Anstieg mit allmählicher Rückkehr zur Norm zeigen. Bei solchen Befunden, wo ein Tag ein Defizit, der folgende einen Überschuß der Ausscheidungsprodukte aufweist, ist in Stoffwechselversuchen stets der Einwand berechtigt, daß der Harn beim Katheterisieren nicht vollständig entleert wurde. Dieser Einwand ist in unserem Versuch um so mehr zu erörtern, als gelegentlich Schwierigkeiten beim Katheterisieren auftraten, so daß die Entleerung des Harnes nicht mehr so gut wie in früheren Versuchen an dem gleichen Tier gelang; am 7. Versuchstage entleerte das Tier gleich nach vorherigem Katheterisieren Harn aus der Blase. Es ist also denkbar, daß die Senkung des Stickstoffwertes am 8. Versuchstage nur vorgetäuscht ist und an ihre Stelle ein Gleichbleiben oder sogar ein Anstieg zu treten hätte. Faßt man die Werte für die zwei ersten Tage nach der Vergiftung zusammen, so käme durchschnittlich auf jeden von ihnen 4,49 g N, also jedenfalls erheblich mehr als am dritten Tage und später gefunden wurde. Wollte man annehmen, daß diese gleich hohe Ausscheidung an beiden Tagen wirklich erfolgt ist, so müßte man voraussetzen, daß 50 ccm Harn dem Katheterismus entgangen und auch nicht in der folgenden Viertelstunde beim Wägen und Füttern des Tieres entleert worden wären. Diese Voraussetzung ist sehr unwahrscheinlich. Macht man dieselbe Berechnung für das Kreatinin, so käme man auf 72 ccm Harnverlust und für den 9. Tag zu einem niedrigeren Stickstoffwert als für den 10. Tag, was erst recht unglaubhaft wäre. Man darf daher folgern, daß die gefundenen Zahlen die Wahrheit jedenfalls soweit wiedergeben, als der Höhepunkt der Ausscheidungen tatsächlich am zweiten Tage der Vergiftung liegt. Ob

[1]) Nicht vollständig!
[2]) Geschätzt! [3]) Einschließlich Rachen- und Nasenschleim.

am ersten Tage wirklich eine Verminderung der Ausscheidungen unter die normalen Hungerwerte oder ein Gleichbleiben oder ein geringfügiger Anstieg erfolgte, mag demgegenüber als unwesentlich angesehen werden; eine Sicherstellung der anfänglichen Verminderung, die sehr interessant wäre und mit den auf der Lunge sich entwickelnden Prozessen in Zusammenhang gebracht werden müßte, könnte nur durch weitere Versuche erfolgen.

Das Hauptergebnis der Versuche ist die sehr beträchtliche Steigerung der Ausscheidungen von Stickstoff und Kreatinin, die vor allem am zweiten Tage nach der Vergiftung in die Augen fällt und dann ziemlich rasch wieder abfällt, um sich bereits am 5. Vergiftungstage der Norm sehr stark zu nähern. Das Maximum des Anstiegs beträgt nahezu das Dreifache. Gleichzeitig tritt mit dem Augenblick der Vergiftung eine reichliche Durchschwemmung des Körpers mit Wasser auf, wie sie auch sonst bei stärkerer Erkrankung der Atmungsorgane gesehen wird.

Für die Beurteilung der gefundenen Steigerung des Stoffzerfalls ist der Krankheitszustand, in dem sich das Tier nach der Vergiftung befand, von Wichtigkeit. Die Stoffwechselstörung kann eine Folge dieser Krankheit sein und braucht nicht als Giftwirkung sui generis angesehen zu werden. In der Tat haben bereits alte Versuche von Albert Fraenkel[1]) ergeben, daß verminderte Sauerstoffzufuhr den Stickstoff des Harns erheblich vermehrt. Er benutzte Hunde im Stoffwechselgleichgewicht oder im Hunger, die er mit einer Trachealkanüle und einem daran befestigten Schlauchstück versah; durch Verengerung dieses Schlauchstückes rief er nun bei den Tieren hochgradige Atemnot hervor, die er mehrere ($3^1/_2$—6) Stunden, zum Teil mit Unterbrechungen bestehen ließ, zuweilen bis zu vorübergehender Asphyxie steigerte. Er fand regelmäßig an dem Versuchstage einen starken Anstieg des Harnstoffwertes im Harn, der im Hunger mehr als das Dreifache des Normalen erreichen konnte, und in der Hälfte der Versuche seinen Höhepunkt erst an dem Tage nach den Erstickungsversuchen überschritt. Der Abfall zur Norm ist mehrfach über mehrere Tage hingezogen. Einen Eindruck von diesen Versuchen von Fraenkel geben die nach zwei seiner Versuche gezeichneten Kurven (Fig. 33). Fraenkels Angaben sind bestätigt und erweitert worden durch zahlreiche Versuche, die über den Stoffwechsel bei Verminderung der Sauerstoffzufuhr, besonders auch infolge von Luftverdünnung angestellt worden sind; auch sie haben stets eine Steigerung des Stoffwechsels ergeben.[2])

[1]) A. Fraenkel, Virchows Archiv 67, 283. 1876.

[2]) Vgl. Matthes in v. Noordens Handbuch der Pathol. d. Stoffwechsels, 2. Aufl. I, 859. 1906, ferner Loewy in Oppenheimers Handbuch d. Biochemie, IV, 1. S. 220—231. Nach Versuchen von Laqueur (Med. Klinik 38, 1910 u. Z. physiol. Chem. 84, 117, 1913) steigert auch CO_2-Anhäufung in den Geweben die Eiweißzersetzung beträchtlich.

Die Übertragung dieser Ergebnisse auf den geschilderten Versuch mit Perstoff gibt die Erklärung für die gefundene Stoffwechselstörung. Das Tier machte zweifellos eine Erkrankung an Lungenödem durch und zeigte auf das Deutlichste die Zeichen von Atemnot, und zwar 3—4 Tage lang, am schwersten aber von der Mitte des ersten bis zum Ende des zweiten Tages. Diese Atemnot fand auch im Stoffwechsel den ihr gebührenden Ausdruck. Für die Annahme einer direkten Stoffwechselwirkung des Perstoffs liegt kein Grund vor.

Es ergibt sich also, daß bei der Gaserkrankung infolge von Erstickung eine Mehrzersetzung von Eiweiß eintritt.

Abb. 38. A. Fraenkel. Erstickungsversuche. ↓ Erstickung.

Sonstige Folgen der Phosgenvergiftung.

Erstickung, Stauung, veränderte Beschaffenheit des Blutes äußern auf der Höhe der Erkrankung ihre Wirkungen auch auf die anderen Organe des Körpers. Sie sollen im nachfolgenden zusammenfassend besprochen werden. Dabei muß auch auf einige Beobachtungen am Menschen eingegangen werden.

Auffallend ist häufig bei schweren Fällen eine starke Gedunsenheit des Gesichts, die sich bis zu deutlichem Ödem steigern kann; ferner eine Schwellung der Hände (besonders rechts), während die Füße meistens frei bleiben (Jamin). Es handelt sich also hierbei um eine überwiegende Stauung im Bereich der oberen Hohlvene.

Bei Sektionen findet man häufig Stauungsmilz, Stauungsniere und nicht selten Stauungsleber. Im großen Reihenversuch an Katzen (S. 37) machte sich bereits nach 5 Stunden, und besonders von der 9. Stunde ab eine starke Stauungshyperämie der Leber geltend, die sich mikroskopisch durch die Anhäufung von roten Blutkörperchen in den Zentralvenen und den nächstgelegenen Kapillarmaschen dokumentierte (Heitzmann). Die auffallende Erweiterung und Füllung der Hirnvenen bei der Sektion und die Erweiterung der Netzhautvenen, die während des Lebens beobachtet werden kann, sind noch weiter unten zu erwähnen.

Häufig tritt Nasenbluten auf, auch sonst sind kleine Blutungen nicht selten. Man sieht sie bei schweren Fällen unter der Haut, besonders in Form von Petechien an den Unterschenkeln, seltener am Rumpf in der Höhe des Zwerchfellansatzes. Bei Sektionen findet man sie im

Endo- und Pericard, unter der Pleura, an der Oberfläche von Niere und Milz, in der Schleimhaut des Magen-Darmkanals und vor allem im Zentralnervensystem (s. u.).

Die gesteigerte Gerinnbarkeit des Blutes, zusammen mit der Bluteindickung und der beträchtlichen Verlangsamung des Kreislaufes, lassen es begreiflich erscheinen, daß es gelegentlich zu Thrombosen und Embolien verschiedenster Ausdehnung kommt. Bei den gewöhnlichen Versuchstieren sind dieselben allerdings bekanntlich äußerst selten zu beobachten. Im Reihenversuch ließ sich allerdings bei der zwischen 12—20 Stunden gestorbenen Katze ein Thrombus in einem Lungengefäß feststellen. Dagegen werden beim Menschen im Verlaufe der Gaserkrankung, besonders kurz vor dem Tode öfters Thromben in den Schenkelvenen beobachtet; andere bevorzugte Stellen sind die Beckenvenen, der Sinus longitudinalis, in denen schon normalerweise Stromverlangsamung herrscht. Bei der überwiegenden Häufigkeit der Venenthromben droht Lungenembolie mit den bekannten Folgezuständen: tödliche Verstopfung der Lungenschlagader, hämorrhagischer Lungeninfarkt, oder bei Embolisierung zahlreicher kleiner Gefäße Lungenblutungen. Thromben auf der arteriellen Seite des Kreislaufes führen zu Embolien der Hirnarterien (Apoplexien, nachfolgende motorische und sensorische Aphasie, Hemiphlegie, Facialisparese), der Milz, der Art. mesenterica sup., der Nieren usw. Auf die Bedeutung der in der weißen Substanz des Zentralnervensystemes sich häufig findenden kleinen Thromben wird weiter unten einzugehen sein.

Verhalten der Nieren.

In leichten Fällen fehlen Erscheinungen von seiten der Nieren. In schweren Fällen kommt es auf der Höhe der Erkrankung zu den Folgen von Erstickung und Stauung: vorübergehende Ausscheidung von Eiweiß, Auftreten von Zylindern, Epithelien und spärlichen roten Blutkörperchen; bei stärkeren Graden von Erstickung auch zu Ausscheidung von Zucker im Harn.

Im großen Reihenversuch an Katzen zeigte sich der erste Beginn der Nierenstauung nach 5 Stunden, um dann von Stunde zu Stunde rasch fortzuschreiten und den stärksten Grad mit dem Höhepunkt des Lungenexsudates zu erreichen. Mikroskopisch fanden sich Venen und Kapillaren bis zur Papille herunter stark erweitert und mit Blut prall gefüllt.

Alle diese Erscheinungen gehen mit dem Eintreten der Genesung vollständig zurück. Es ist eine seltene Ausnahme, wenn nach 8 Tagen noch Spuren von Eiweiß im Harn zu finden sind.

Eine direkte toxische Wirkung des Phosgens auf die Niere hat sich nicht nachweisen lassen.

Etwa 48—80 Stunden nach der Vergiftung tritt nicht selten eine

deutliche Polyurie ein. Dieselbe fällt zeitlich mit der Wiederaufsaugung des Ödems in den Lungen zusammen und ist daher höchstwahrscheinlich hierdurch bedingt.

Beschwerden von seiten des Verdauungskanals.

Ein sehr häufiges Frühsymptom bei fast allen Arten von Gasvergiftung ist Übelkeit und Erbrechen. Es ist wahrscheinlich, daß es sich hierbei meist um reflektorische Erscheinungen handelt, vor allem ausgelöst durch die direkte Reizwirkung der Gase auf die Schleimhäute des Rachens, die zu Würgbewegungen und Brechreiz führt. Daneben ist (natürlich nur nach Einatmung von Stoffen, welche nicht so schnell zersetzt werden wie Phosgen) nicht auszuschließen, daß Speichel und Sekrete der oberen Luftwege, die etwas von den Gasen gelöst haben, verschluckt werden und vom Magen aus Erbrechen erregen, und daß auch zentrales Erbrechen vorkommt. Sehr häufig wird auf der Höhe der Erkrankung und nachher über Leibschmerzen in der Oberbauchgegend geklagt. Es handelt sich dabei meistens um Zwerchfellschmerzen infolge der außerordentlich starken Anstrengung der Atemmuskeln bei der Dyspnöe.

Durchfälle, die allerdings nicht sehr häufig auftreten, unter Umständen auch blutige Beimengungen haben und bisweilen mit Druckempfindlichkeit des Leibes gepaart gehen, lassen sich vielleicht auf die Stauungserscheinung im Magen-Darmkanal, welche Hyperämie und Blutungen in der Magen- und Darmschleimhaut verursachen können, zurückführen. Direkte toxische Durchfälle sind bei der Phosgenvergiftung nicht beobachtet. Nach Einatmung von Chlor scheint jedoch etwas Derartiges vorzukommen.

In seltenen Fällen wurde im späteren Verlauf die Entwicklung einer ganz leichten Gelbsucht (beim Menschen) beobachtet, deren Erklärung noch unklar ist.

Störungen von seiten des Zentralnervensystems.

Es wurde an früherer Stelle dieser Arbeit (s. oben S. 98ff.) und durch Rona gezeigt, daß das Phosgen bei Berührung mit Blut und Körperflüssigkeiten außerordentlich schnell zu CO_2 und HCl und anderen ungiftigen Verbindungen zersetzt wird und daher nach dem Durchtritt durch die Lungen keine direkten Giftwirkungen auf die übrigen Organe des Körpers ausüben kann. Tatsächlich sind auch weder am Herzen noch an den Nieren und den übrigen parenchymatösen Organen nach Vergiftung mit Phosgen direkte Gewebsschädigungen festgestellt worden.

Damit steht im Einklang, daß bei der experimentellen Phosgenvergiftung von Tieren (hauptsächlich Katzen) keine Erscheinungen

zu beobachten sind, welche auf eine direkte Beeinflussung des Zentralnervensystems hinweisen. Die Tiere zeigen weder Zeichen von Erregung noch von Narkose.

Auch beim Menschen läßt sich jedenfalls mit Sicherheit sagen, daß bei festgestellter Phosgenvergiftung mit niederen Konzentrationen keine hochgradigen und dauernden Wirkungen auf das Zentralnervensystem eintreten. Dagegen kommen leichtere Grade von vorübergehenden zentralen Erscheinungen, wie Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, taumelnder Gang, Muskelschwäche, Benommenheit usw. schon im unmittelbaren Anschluß an die Einatmung vor. Doch handelt es sich stets nur um geringfügige Wirkungen, die das Krankheitsbild nicht wesentlich beeinflussen und nach kurzer Zeit vollständig vorübergehen. Nach dem, was in dieser Arbeit über die Wirkungsweise und Zersetzungsgeschwindigkeit des Phosgens auseinandergesetzt wurde, handelt es sich hierbei in der Hauptsache um Folgen der anfänglichen Reizwirkungen auf die Schleimhäute der Luftwege und auf die Lungen, welche reflektorisch das Zentralnervensystem beeinflussen. (Kopfschmerzen werden auch durch direkte Reizwirkungen in den Nebenhöhlen der Nase hervorgerufen.)

Von anderer Seite ist im Anschluß an die klinischen Beobachtungen darauf aufmerksam gemacht worden, daß doch vielleicht geringe Reste des Phosgens, ehe dasselbe vollständig zersetzt ist, mit dem Blutstrom von den Lungen in das Zentralnervensystem gelangen und dort einen vorübergehenden Einfluß ausüben können. Doch scheint uns eine derartige Annahme unwahrscheinlich und überflüssig.

Bei Einatmung von konzentriertem Phosgen ist Bewußtlosigkeit beobachtet worden. Zur Erklärung genügt die bekannte reflektorische Erregung des Vaguszentrums mit vorübergehendem Herzstillstand, welche von der Schleimhaut der oberen Luftwege hervorgerufen wird, der Bronchialmuskelkrampf, die Säureverätzung der Lungenwände und das akute Kreislaufhindernis in der Lunge. Eine direkte Giftwirkung auf das Zentralnervensystem braucht selbst in diesen extremen Fällen nicht angenommen zu werden[1]).

Dagegen kommen nach anderen giftigen Gasen, deren Zersetzungsgeschwindigkeit geringer ist, als die des Phosgens, und die eine besondere Giftwirkung auf das Zentralnervensystem besitzen, wie z. B. nach Chlorpikrin, deutliche Vergiftungen des Zentralnervensystemes im unmittelbaren Anschluß an die Einatmung auch unter gewöhnlichen Bedingungen vor (siehe die Schilderung dieser Zustände durch Heubner). Es können starke Benommenheit, Schwindelgefühl und alle Grade der Bewußtlosigkeit auftreten. Die Dauer der letzteren schwankt von

[1]) Ricker und Heubner (siehe Ricker a. a. O., S. 797) haben Kaninchen starke Phosgenkonzentrationen einatmen lassen und durch eine Trepanationsöffnung Rötung und Hervorquellen des Gehirnes, sowie Blutungen an der Hirnoberfläche beobachtet. Außer der einfachen Erstickung tritt hierbei eine starke Reizwirkung an den sensiblen Lungenfasern mit reflektorischen Wirkungen auf die Gefäße, sowie eine akute Behinderung des Lungenkreislaufes ein, deren Wirkungen auf die Gehirnzirkulation noch nicht genügend analysiert sind. Als Beweis für eine direkte Gifteinwirkung des Phosgens auf die Hirngefäße dürfen diese Versuche, wie das Ricker tut, nicht benutzt werden.

5 Minuten bis zu mehreren Stunden. Auch dabei bleiben aber keine Spät- und Dauerwirkungen zurück. — Auch nach Chloreinatmung sind Rauschzustände häufig.

Im Gegensatz zu diesen Frühsymptomen der schweren Gasvergiftung, welche in zahlreichen Fällen übrigens vollständig fehlen, kommt es auf der Höhe der Erkrankung im Ödemstadium, besonders bei schweren Fällen, zu Erscheinungen von seiten des Zentralnervensystems, welche als Spätsymptome bezeichnet werden können.

Auffallend ist schon die Schlappheit und Schlafsucht, welche die meisten Gaskranken frühzeitig darbieten. Dazu kommt das Streben, alle Muskelanstrengungen zu vermeiden, um das Atembedürfnis nicht zu steigern.

Schwerkranke cyanotische Patienten sind manchmal (aber nicht immer) leicht benommen, geben aber auf Befragen richtige Antworten. Auf der Höhe der Erkrankung, bei ganz schweren Fällen, kommt es manchmal, jedoch nicht ausnahmslos, zu stärkerer Benommenheit und Unruhe, in seltenen Fällen zu Verwirrtheit, Krämpfen, Zwangsbewegungen usw. Völlige Bewußtlosigkeit tritt meist erst unmittelbar vor dem Tode ein. Als Ursachen für die nervösen Spätsymptome sind anzusprechen:

1. Der Sauerstoffmangel. Dies ergibt sich aus dem Erfolg der Sauerstofftherapie (s. unten S. 251). Es gelingt in vielen Fällen, durch Sauerstoffeinatmung die Benommenheit zu beseitigen und die Kranken zu beruhigen. Auch Kohlensäurestauung wird in schweren Fällen eine Vergiftung des Zentralnervensystems bedingen können.

2. Die Stauung und die Verlangsamung des Kreislaufs. Auch diese müssen zu Erstickungserscheinungen führen. Außerdem können sie vielleicht Schwellung des Hirnes und Drucksteigerung im Liquor veranlassen. Dafür spricht, daß bei schweren Fällen das Vorhandensein des Kernigschen Zeichens beobachtet wurde (Blank). Jedenfalls kann man häufig sehen, daß nach einem ausgiebigen Aderlaß, der die Stauung vermindert und den Kreislauf durch Blutverdünnung beschleunigt (s. unten S. 266ff.), das Sensorium auffallend freier wird, und etwaige zentrale Symptome (selbst Somnolenz, Unruhe, Zwangsbewegungen, Aufhebung der Bauchreflexe, Blutdrucksteigerung) nach kurzer Zeit verschwinden. Bei der Sektion findet man die Venen an der Hirnoberfläche auffallend erweitert und blutreich. Im großen Reihenversuch an Katzen (S. 37ff.) fand Heitzmann auf der Höhe des Lungenödems sehr starke Füllung der Hirnvenen und Capillaren.

3. Hirnblutungen. Bei der Sektion von Gasvergifteten [Menschen[1])] findet man häufig eine hochgradige „Hirnpurpura", kleine

[1]) Bei den Sektionen unserer Versuchskatzen haben wir niemals Hirnpurpura gefunden. Daher können wir auch kein tierexperimentelles Material für diese Frage beibringen.

punktförmige Blutungen, welche fast ausschließlich in der weißen Substanz des Gehirnes, vor allem in den Marklagern und dem Balken, manchmal auch in den Stammganglien und der weißen Substanz des Rückenmarks sitzen (Aschoff und Koch). Die Rinde ist fast stets frei davon. Größere Hirnblutungen sind dagegen fast nie beobachtet worden. Bei der mikroskopischen Untersuchung sieht man, daß es sich um Ringblutungen handelt, die in den zirkumvaskulären Lymphscheiden der kleinsten Hirngefäße sitzen. Häufig ist das Lumen der Gefäße durch eine hyaline Inhaltsmasse verstopft.

Derartige kleinste Hirnblutungen mit der gleichen typischen Lokalisation finden sich auch noch bei anderen Erkrankungen, so z. B. nicht selten nach CO-Vergiftung, außerdem nach perniziöser Anämie, Leukämie, Infektionskrankheiten usw.

Es ist hier nicht der Ort, in die Diskussion über das Zustandekommen derartiger Blutungen einzutreten, welche zurzeit die pathologischen Anatomen lebhaft beschäftigt. Es handelt sich um „Diapedesisblutungen". Nach Marchand[1]) und Mott[2]) werden sie durch Verstopfung der kleinen Hirngefäße durch Thromben verursacht (Mott macht außerdem darauf aufmerksam, daß die Gefäße in der weißen Substanz und den Stammganglien Endarterien sind). Auch die Stauung kann ihr Auftreten befördern. Nach Ricker[3]) entstehen sie durch Verlangsamung des Blutstromes („Prästase") bei erweiterter Strombahn. Ricker sieht in dem Auftreten der kleinen Hirnblutungen den Beweis für eine direkte Giftwirkung des Phosgens auf die Hirngefäße. Eine derartige Schlußfolgerung ist keineswegs notwendig. Denn Hirnpurpura findet sich bei reinen Erstickungskrankheiten (CO-Vergiftung, Lungenschuß) und bei Fettembolie [Groendahl[4]), Hulst[5])], wo von toxischen Einflüssen auf die Hirngefäße nicht die Rede sein kann.

Auffallend ist, daß bei den Kranken, bei deren Sektion sich starke Hirnpurpura findet, während des Lebens häufig keine deutlichen krankhaften Erscheinungen von seiten des Zentralnervensystems zu beobachten waren. Man muß also entweder annehmen, daß derartige Blutungen in der weißen Substanz symptomlos verlaufen können oder daß der Blutaustritt erst agonal erfolgt. Auch ist mehrfach beobachtet worden, daß andererseits Schwerkranke mit ausgesprochen zentralen Erscheinungen, bei denen der behandelnde Arzt den Eintritt der Hirn-

---

[1]) Krehl-Marchands Handbuch II, 1. 323. 1913.

[2]) F. W. Mott, Punctiform haemorrhage of the brain in gas poisoning. Journ. of Royal Army Medical Corps. 29, 38. 1917.

[3]) Ricker a. a. O.

[4]) Groendahl, Dtsch. Zeitschr. f. Chir. 111. 1911.

[5]) J. P. L. Hulst, Tijdschr. v. vergelijk. geneesk. 1. Heft 2. 1916.

blutungen während des Lebens diagnostizieren zu können glaubte, sich nach Sauerstoffeinatmung oder Aderlaß in kurzer Zeit derart vollständig erholten, daß Blutungen als Ursache dieser Hirnsymptome ausgeschlossen werden konnten.

Es ergibt sich also, daß die Hirnblutungen, welche bei den Sektionen sehr häufig gefunden werden, während des Lebens nur selten stärkere Erscheinungen machen. Damit stimmt überein, daß nach Ablauf der Gaserkrankung nur in Ausnahmefällen organische nervöse Dauerfolgen zurückbleiben. Vereinzelt ist eine leichte Peroneusparese, vorübergehende Ataxie u. dgl. beobachtet worden.

Veränderungen im Augenhintergrund.

Die Netzhaut stellt gewissermaßen einen vorgeschobenen Teil des Gehirnes dar. Man kann einen Teil der soeben beschriebenen Hirnerscheinungen während des Lebens mit dem Augenspiegel beobachten. Ein regelmäßiger Befund bei schweren Gaserkrankungen ist eine auffallende Erweiterung der Netzhautvenen (Pagenstecher). Dieselbe läßt sich auch noch eine Reihe von Tagen nach Ablauf des Ödemstadiums nachweisen. In manchen Fällen kommt es zu Netzhautblutungen. Einmal ließ sich feststellen, daß eine solche Blutung im Anschluß an eine Thrombose auftrat (Pagenstecher). Die Blutungen werden allmählich aufgesaugt. Wenn sie peripher sitzen, macht sich eine Beeinträchtigung des Sehens durch Ausfälle im Gesichtsfeld meistens nicht störend geltend, doch sind auch gelegentlich dauernde zentrale Skotome zur Beobachtung gekommen. Im Tierversuch haben sich Netzhautblutungen nicht nachweisen lassen.

Schluß.

Die experimentelle Untersuchung, zusammen mit der klinischen Beobachtung und den Sektionsbefunden führt zu einer einheitlichen Auffassung des Krankheitsbildes der Phosgenvergiftung.

Beim Phosgen sind die Reizwirkungen an den Schleimhäuten des Auges und der oberen Luftwege verhältnismäßig gering. Außerdem fehlen entweder alle allgemein toxischen Wirkungen nach Resorption des Giftes oder treten wenigstens an Bedeutung gegenüber den anderen Krankheitserscheinungen vollständig zurück, weil Phosgen beim Zusammentreffen mit Blut und Gewebsflüssigkeiten so außerordentlich leicht unter Abspaltung von Salzsäure zersetzt wird. Es kann daher als der reinste Vertreter der Gruppe der säureabspaltenden giftigen Gase betrachtet werden. Andere Körper dieser Gruppe, welche daneben noch eine stärkere Reizwirkung oder Allgemeingiftigkeit besitzen und daher ein verwickelteres Krankheitsbild hervorrufen, werden erst durch

den Vergleich mit dem Phosgen in ihrer Wirkung richtig verstanden werden können.

Die Gaserkrankung in ihrer reinen Form beruht auf einer örtlichen Wirkung auf die Lungenwände, von der die hauptsächlichen anderen Krankheitserscheinungen sekundär bedingt sind. Bei Einwirkung konzentrierten Phosgens kommt es zur Säureverätzung der Lunge mit Bronchialmuskelkrampf und starker Behinderung des Lungenkreislaufs, wodurch schnelle Erstickung eintritt. Einatmung verdünnter Phosgenluftgemische führt dagegen nur zu einer an das Vorhandensein der sensiblen Lungenvagusfasern gebundenen Reizung der Alveolarwand, welche für Flüssigkeit durchlässig wird, während die Durchgängigkeit für O_2 und CO_2 zunächst ungeändert bleibt. Die Lunge läuft infolgedessen allmählich mit Blutplasma voll, und es kommt schließlich zur Erstickung. Die Atmung wird zunächst nur reflektorisch infolge des Reizungszustandes der Lunge verändert, bis sich dann die mechanischen und respiratorischen Folgen der Flüssigkeitsfüllung einstellen. Die Atmung wird, solange es möglich ist, so geführt, daß der CO_2-Gehalt des Blutes normal bleibt, während allmählich zunehmender Sauerstoffmangel eintritt. Erst später kommt es zu allgemeiner CO_2-Stauung im Körper. Der Plasmaverlust des Blutes nach der Lunge hin führt zu einer sehr hochgradigen Eindickung des Blutes an Formelementen, die mit einer gesteigerten Blutviskosität und Verlangsamung des Kreislaufes gepaart geht. Ein Nachströmen von Gewebsflüssigkeit in die Blutbahn erfolgt nicht in ausreichendem Maße. Infolge der Kreislaufsverlangsamung wird die Ausnutzung des Sauerstoffs in den Geweben erhöht und dadurch der Sauerstoffmangel verstärkt. Während Herz und Kreislauf im Anfange der Phosgenvergiftung kaum in Mitleidenschaft gezogen werden, machen sich später die Erstickung, die erhöhte Blutviskosität und das Auftreten eines Strömungshindernisses in den Lungen infolge der Ödementwicklung zusammen mit den schädlichen Folgen der gesteigerten Anstrengung der Atemmuskeln geltend und führen zu Herzschwäche. Der Blutdruck sinkt vom Beginn der Vergiftung ab und ist erst auf der Höhe der Erkrankung (beim Menschen) asphyktisch gesteigert. Stauung, Erstickung und veränderte Blutbeschaffenheit beeinträchtigen allmählich die Funktionen der anderen Organe, so der Niere und des Zentralnervensystems. Schließlich erfolgt der Tod durch Erstickung oder Rückgang aller Erscheinungen mit Wiederaufsaugung des Lungenödems.

Da das Krankheitsbild sich verhältnismäßig schnell, im Laufe von Stunden entwickelt, kann man, wie wohl bei keiner anderen Gelegenheit die Folgen einer örtlichen Lungenerkrankung für den Gesamtorganismus ganz rein studieren, ohne daß der Vorgang durch Infektion, Fieber und allgemeine Giftwirkungen gestört wird. Die Phosgenvergiftung ist

daher für die Kenntnis der allgemeinen Pathologie der Lungenerkrankungen von grundlegender Bedeutung, und man wird zum Studium des Zusammenhanges von Lungenschädigung und Allgemeinerkrankung noch vielfach auf sie zurückgreifen müssen.

Es liegt in der Natur der Sache, daß diese während der Kriegszeit unter dem Drange praktischer, besonders *therapeutischer* Anforderungen ausgeführte Untersuchung in manchen Punkten unvollständig blieb und der weiteren Ausarbeitung in ruhigeren Zeiten bedarf. Die wichtigsten Punkte konnten aber doch festgelegt werden und werden als Grundlage späterer Arbeiten dienen können.

Über Kampfgasvergiftungen.

IV. Ergänzende Befunde zur pathologischen Anatomie der Phosgenvergiftung.

Von

Dr. Otto Heitzmann.

(Eingegangen am 14. August 1920.)

Den hier vorliegenden Ergänzungen zur pathologischen Anatomie der Phosgenekrankung liegen die Untersuchungsergebnisse des Reihenversuches zugrunde, die wir in der vorhergehenden Abhandlung der „Experimentellen Pathologie der Phosgenvergiftung" ausführlich beschrieben haben. Bei der Mitteilung dieser ergänzenden Befunde, bei denen besonders die beim phosgenkranken Menschen berücksichtigt werden, müssen wir auf unsere früheren Darstellungen zurückgreifen, auf die wir hier, um Wiederholungen zu vermeiden, nur kurz hinweisen werden. In dem großen Reihenversuch handelte es sich um 11 Katzen, die gleichzeitig und gleich lange in der Gaskammer mit einer bestimmten, nicht akut tödlichen Phosgenmenge vergiftet wurden; in Abständen von Stunden bzw. Tagen wurde je ein Tier getötet und seziert. Die zeitlich aufeinanderfolgenden Befunde von Tier zu Tier führten, zu einem Bilde vereinigt, uns den Verlauf der Phosgenerkrankung in ihren einzelnen Stadien vor, mit denen wir die Befunde beim Menschen in Vergleich setzen. Da, wie in anderen Versuchen nachgewiesen ist, das Phosgen in den verwendeten niederen Konzentrationen ganz geringfügige, in der Erörterung zu übergehende Reizwirkungen an den Schleimhäuten der Atemwege hervorruft, so dringt das Gift sofort ungehindert in die Lungen ein, in denen es seine schädigende Wirkung entfaltet. Wenn wir uns also sofort der Entwicklung der Lungenveränderungen zuwenden, die wir nach den makroskopischen und mikroskopischen Befunden zunächst bis zum Höhepunkt der Erkrankung verfolgen wollen, so sahen wir, daß die ersten wahrnehmbaren Veränderungen, die erst 3 Stunden nach der Vergiftung auftraten, in einer Vergrößerung, gleichmäßigen Rötung und einer Gewichtszunahme der Lungen von $3^1/_2$—4 g pro Kilogramm bestanden; makroskopisch war noch kein Ödem festzustellen, und doch war die Gewichtszunahme auf das allerdings erst im mikroskopischen Bilde wahrnehmbare, und zwar herdförmig auftretende Ödem zurückzuführen; nach 5 Stunden war das Ödem dann auch makroskopisch deutlich nach-

weisbar. Die Vergrößerung der Lungen nahm nun von Stunde zu Stunde rasch zu, so daß im Laufe der ersten 48 Stunden die höchsten Gewichtszahlen erreicht wurden. Daß die Gewichtszunahme überwiegend auf der Flüssigkeitsansammlung in den Alveolen, nicht aber auf der Anhäufung von Blut in den Lungengefäßen oder auf der Bildung der noch zu erwähnenden Infiltrationen beruht, läßt sich aus den Wägungen der hochgradig ödematösen Lungenlappen und der aus diesen abgepreßten Flüssigkeit beweisen (Magnus, Laqueur). Fast gleichzeitig mit der Gewichtszunahme änderte sich die Größe der Lungen. Die Vergrößerung der Lungen beruhte auf der Zunahme des Ödems, das seinerseits alveoläres Emphysem anderer Lungenteile zur Folge hatte; je mehr also und je zahlreicher sich Alveolen mit der exsudierten Ödemflüssigkeit füllten, desto mehr verkleinerte sich die Atemfläche, desto stärker mußten sich die der Atmung noch zugängigen Alveolen mit Luft füllen; daher sahen wir bereits nach 5 Stunden deutliches Randemphysem. Waren schließlich die Unterlappen nebst Teilen der Oberlappen durch Exsudat und andererseits die Oberlappen größtenteils durch Emphysem maximal vergrößert, so wurde das Herz von den Lungen fast ganz überlagert gefunden; dem entspricht auch der Befund bei Menschen, bei welchen in schweren Fällen das Herz durch die beträchtlich vergrößerten Lungen stark überlagert gefunden wird. — Die andere makroskopische Veränderung bezog sich auf das Aussehen der Lungen, deren normale hellrosa Farbe gleichzeitig mit der Größenzunahme sich in der Weise änderte, daß nach 5 Stunden kleine blaurote Flecken auftraten, die von Stunde zu Stunde an Zahl und Ausdehnung zunahmen, so daß auf der Höhe der Erkrankung die Hinter- und Unterflächen der Unterlappen und zum Teil auch der Oberlappen eine ausgedehnte blaurote Verfärbung aufwiesen. Diese Flecken entsprachen den mit Ödem gefüllten Bezirken; entsprechend dem zuerst herdförmig in kleinen Alveolarkomplexen auftretenden Ödem erschienen zunächst nur vereinzelte kleine, blaurote Flecken, die mit weiterer Ausdehnung des Ödems an Zahl und Größe zunahmen. Wie im experimentellen Teil gezeigt wurde, lassen sich diese Flecken durch Aufblasen der Lunge zum Verschwinden bringen[1]).

Wenn wir noch kurz auf die mikroskopischen Lungenuntersuchungen eingehen, deren Ergebnisse an der Hand der Abbildungen ebenfalls in der Abhandlung von Magnus und Laqueur ausführlich beschrieben worden sind, so hatten wir festgestellt, daß die innerhalb der ersten 3 Stunden nach der Vergiftung auftretende Ödemflüssigkeit zunächst völlig zellfrei war (siehe Abb. 1 = 6a bei Laqueur-Magnus, S. 47). Nach 5 Stunden traten zugleich mit der exsudierten Flüssigkeit Leukocyten, deren Zahl weiterhin zunahm (siehe Abb. 2 = 6b bei Laqueur-Magnus) und vereinzelt auch rote Blutkörperchen aus

[1]) Vgl. Laqueur-Magnus, S. 93.

den durchlässig gewordenen Capillaren in die Alveolen, und zwar regelmäßig in der Umgebung der kleinen Bronchen, wo — ebenfalls bereits nach 5 Stunden — feinfädiges Fibrin auftrat (siehe Abb. 3 = 6c bei Laqueur-Magnus), so daß wir es hier bereits mit der Bildung kleiner pneumonischer Herde zu tun hatten, die nach 7 und 9 Stunden durch die Fibrinpfröpfe in einzelnen Alveolen noch deutlicher hervortraten (siehe Abb. 4 = 6d bei Laqueur-Magnus). Daneben fanden sich zwischen den vereinzelten pneumonischen Herdchen umfangreiche Alveolenkomplexe mit zelligem und auch zellfreiem Exsudat. Was die Ursache der pneumonischen Herdchen anlangt, so wiesen wir darauf hin, daß dem negativen Bakterienbefunde in Schnittpräparaten keine große Bedeutung beizumessen wäre, da Kulturversuche nicht angestellt waren; dagegen erschien uns aus der Tatsache, daß bereits nach 5 Stunden pneumonische Herde in den Tierlungen angetroffen wurden, die Annahme gerechtfertigt, daß die fibrinösen Entzündungensherde nicht auf dem Eindringen von Infektionserregern, sondern lediglich auf der Wirkung des eingeatmeten Phosgens beruhten; wir sahen daher die im Laufe des

Ödem

Abb. 1. Nach 3 Stunden.

Abb. 2. Nach 5 Stunden.

ersten Tages entstandenen pneumonischen Herde als rein toxische pneumonische Herde an. Mit der 9. und 10. Stunde hatte das Exsudat durch die große Menge der angesammelten Flüssigkeit seinen Höhepunkt erreicht, auf welchem es bis zum 2. Tage verblieb.

Mit dem hier geschilderten Beginn und Anstieg des Exsudats bis zu seiner höchsten Ausbildung stimmen auch die Aschoff-Kochschen Befunde überein, die im Felde an gaskranken Menschen erhoben wurden. Auch hier, wie in unserem Reihenversuch, trat das Lungenödem zunächst zellfrei und herdförmig um kleine Bronchen auf; mit der Zunahme des Ödems fanden sich die Leukocyten ein, und auf dem Höhestadium, im Laufe des ersten Tages, waren die außerordentlich voluminösen Lungen fast ganz mit Flüssigkeit gefüllt. Das Lungengewicht, das im Reihenversuch nach 10 Stunden auf 40 g, also auf das $5-5^1/_2$fache des normalen Lungengewichts gestiegen war, erreichte beim Menschen in schweren Fällen das 4—6fache des normalen Lungengewichts. Die im Laufe von wenigen Stunden sich entwickelnde Lungenerkrankung, bei welcher es also zu einem hochgradigen Flüssigkeitsübertritt in die

Fein-
fädiges
Fibrin

Abb. 3. Nach 5 Stunden.

Fibrin-
pfropf

Abb. 4. Nach 9 Stunden.

Alveolen kommt, führt, da der Gaswechsel in solchen Lungen stark beeinträchtigt ist, sehr bald durch Erstickung zum Tode; so erklärt es sich, daß in dem Reihenversuch auf der Höhe der Exsudatbildung 3 Tiere innerhalb der 9. bis 20. Stunde starben; auch die Beobachtungen am Menschen haben gezeigt, daß ein großer Teil der Erkrankten dem Lungenödem zum Opfer fällt; gehen die Tiere in diesem Stadium nicht ein, so erholen sie sich allmählich unter schrittweisem Rückgang der Erscheinungen oder, was wir hier kurz einfügen wollen, es kommt bei einem Teil zu sekundären Infektionen, indem sich auf den toxisch geschädigten Luftwegen sehr bald Spaltpilze ansiedeln, welche die Ursache der Bronchopneumonien werden, sie dich auch in dem Reihenversuch bei dem nach 2 Tagen getöteten Tier besonders in den Unterlappen vorfanden. Das sehr zellreiche und zum Teil fibrinöse Exsudat umgab hier Bronchen, auf deren Schleimhaut eine an Leukocyten reiche Fibrinschicht lag. Im weiteren Verlauf dieser infektiösen Fälle können sich die kleinen bronchopneumonischen Herde vergrößern, so daß ihre Grenzen sich berühren, die Herde also konfluieren; aus der Konfluenz zahlreicher solcher lobulärer Herde können ganze Lappen pneumonisch werden. Zu solchen ausgedehnten, konfluierenden Bronchopneumonien war es in dem Reihenversuch nicht gekommen; dagegen finden sich in der kriegspathologischen Sammlung mehrere Lungen von Phosgenkranken, bei welchen 3 Tage nach der Vergiftung Ober- und Unterlappen durch konfluierende Bronchopneumonien fast völlig hepatisiert waren. Auch Ricker führt eine ganze Anzahl von Sektionsfällen an, bei welchen nach einer Krankheitsdauer von 29 Stunden bis $3^1/_4$ Tagen Hepatisierung eines oder mehrerer Lappen eingetreten war; durch die Bronchopneumonien geht noch ein Teil der Erkrankten zugrunde. Auf der Höhe der Erkrankung ist die größtenteils mit Exsudat gefüllte und durch alveoläres Emphysem vergrößerte Lunge, die bei der Dyspnöe heftig bewegt wird, wegen der großen Schwankungen des Pleuradruckes außerordentlich leicht zerreißlich. Infolge der leichten Zerreißlichkeit des Lungengewebes kommt es durch Austritt von Luft in das interstitielle Gewebe zur Bildung von interstitiellem Lungenemphysem, das vornehmlich im vorderen und hinteren Mediastinum zutage tritt. Das bei der Sektion von phosgenvergifteten Tieren und auch beim Menschen nach Eröffnung des Brustkorbes gefundene Emphysem des Mediastinums ist in den meisten Fällen ein Kunstprodukt; daß aber auch Emphysem des Mediastinums bereits während des Lebens auftreten kann, geht aus den Beobachtungen an einer Reihe von Fällen von Gaserkrankungen hervor, bei welchen Hautemphysem in der Umgebung der oberen Brustkorböffnung und am Halse aufgetreten war.

Nachdem wir im vorstehenden die makroskopischen und mikroskopischen Lungenbefunde kurz erörtert haben, die sich vom Beginn bis zur Höhe der Phosgenerkrankung im Tierversuch und beim Menschen

ergeben hatten, wenden wir uns denjenigen Veränderungen zu, welche die übrigen Organe und das Blut in der gleichen Krankheitsphase erleiden. Was die Veränderung des Blutes bei der Phosgenvergiftung anlangt, so ist zunächst zu fragen, wie wirkt das Phosgen in verschiedenen Konzentrationen auf das Blut, und andererseits, wie wird das Phosgen bei der Berührung mit dem Blute verändert. Früher hatte man angenommen, daß Phosgen sich unter Abspaltung von Kohlenoxyd zersetzte und zur tödlichen Kohlenoxydvergiftung führte. Dieser Annahme widersprachen die Sektionsbefunde an phosgenvergifteten Tieren, welche die für Kohlenoxyd charakteristische kirschrote Verfärbung des Blutes und der blutreichen Organe, wie Milz und Lungen, stets vermissen ließen.

Ebenso wie kein Kohlenoxyd gebildet wird, gelangen nach Einatmung der hier verwendeten geringen Phosgenmenge auch keine die Blutkörpchen schädigende Zersetzungsstoffe in den Kreislauf; denn es ließen sich an den roten Blutkörperchen keine Zerfallserscheinungen nachweisen; fände nämlich eine toxische Schädigung der im Kreislauf befindlichen Blutkörperchen statt, so würde es, wie bei allen mit Erythrocytenzerfall einhergehenden Erkrankungen in Milz und Leber zu Hämosiderinablagerung kommen, die sich 4—5 Tage nach einer solchen Schädigung durch eine mikrochemische Reaktion nachweisen ließe; bei den nach 4—6 Tagen getöteten Tieren und auch in den Organen einer für einen andern Versuch zweimal mit Phosgen vergifteten Katze hat sich kein Hämosiderin nachweisen lassen.

Das Blut wird also durch schwache Konzentrationen des Phosgens nicht verändert; anders dagegen verhält es sich, wenn hochkonzentriertes oder reines Phosgen eingeatmet wird: Das Blut, das mit großen Mengen Phosgen in Berührung kommt, nimmt sofort eine braune Verfärbung an, die darauf beruht, daß durch Einwirkung der aus dem Phosgen sich abspaltenden Salzsäure auf das Hämoglobin der roten Blutkörperchen Hämatin gebildet wird.

Ricker sah in seinen Versuchen an Katzen, Kaninchen und Mäusen als Wirkung des hochkonzentrierten Phosgens gleichmäßige Braunfärbung der Lungen eintreten, die zwar gut lufthaltig, aber fester als normal waren. Auf der Schnittfläche, von der kein Ödem abpreßbar war, fielen die mit dunkelbraunem Blute prall gefüllten Gefäße auf; die Lunge reagierte überall sauer, desgleichen die Bindehäute, die Mundschleimhaut, die Pleura. Mikroskopisch waren in der Lunge alle Capillaren und größeren Gefäße stark erweitert; die Blutsäule war im Zustande der Stase; die roten Blutkörperchen waren zum Teil völlig zerstört; in den Lungenalveolen kein Ödem. Das Bronchialepithel war in einem an das Lumen angrenzenden, kaum färbbaren (nekrotischen) Saum homogenisiert. Das Blut der übrigen Organe und deren Gewebe waren unverändert und reagierten nicht sauer. Bei den hier verwendeten

Tieren war der Tod innerhalb einer halben bis weniger Minuten eingetreten. Als Ergebnis dieser Versuche ist festzustellen, daß die Einatmung reinen Phosgens zum Bilde der Säureverätzung der Atmungsorgane führt; dabei ist die Wirkung der bei großen Mengen von Phosgen sich abspaltenden reichlichen Salzsäure auf die Lunge beschränkt, während die übrigen Organe unverändert waren; infolge des plötzlichen Blutstillstandes in der Strombahn der außer Funktion gesetzten Lunge kam es zu schneller Erstickung; da der Tod sehr rasch erfolgte, blieb die Ödembildung aus. Die gleichen Veränderungen finden wir an den menschlichen Lungen bei schwerster Phosgenvergiftung: in der kriegspathologischen Sammlung der Kaiser-Wilhelms-Akademie zeigt die Lunge eines Menschen, der durch Einatmung hochkonzentrierten Phosgens akut getötet war, gleichmäßige, dunkelbraune Verfärbung und lederartig derbe Konsistenz; die Capillaren waren prall mit zerstörten Blutkörperchen gefüllt, Ödem war nicht vorhanden; die Ursache des sofortigen Todes war auch hier die Erstickung durch plötzliche Ausschaltung des kleinen Kreislaufs.

Der gleichmäßigen Braunfärbung der ganzen Lungen solcher Tiere, die in wenigen Minuten verendet waren, sind die partiellen Braunfärbungen der Lungen derjenigen Tiere gegenüberzustellen, die erst nach mehreren Stunden der Vergiftung mit hohen Konzentrationen erlagen. In solchen Fällen war die fleckförmige Braunfärbung der Lungen bedingt durch eine herdförmige Säureverätzung. Ricker führte einen Versuch an, in welchem eine Katze 10 Minuten lang mit reinem Phosgen vergiftet wurde und nach 2 Stunden unter stärkster Dyspnoe verendet war. Bei der Sektion fand sich in der Trachea reichlicher Schaum; die Lunge war sehr stark vergrößert, enthielt reichlich Ödem und starkes alveoläres Emphysem; die Farbe der Lunge war vorwiegend rosa mit blauroten Flecken; in beiden Ober- und im Mittellappen zeigten sich braune Flecken, das Lungengewicht betrug 35 g pro Kilogramm.

Mikroskopisch war der Befund in den braunen und in den blauroten Stellen der Lunge von Interesse. In den braunen Stellen zeigten sich die Blutkörperchen in den erweiterten Gefäßen zerstört, die Alveolen waren leer; in den blauroten Teilen waren die erweiterten Gefäße mit normalen Blutkörperchen gefüllt, die Alveolen enthielten meist zellfreie Ödemflüssigkeit; zwischen den exsudatgefüllten Alveolen hochgradiges Emphysem; um die Gefäße und Bronchen Ödemansammlung.

In den Lungen dieses Tieres waren demnach nur vereinzelte Läppchengruppen durch Säure verätzt worden, während in allen übrigen Lungenteilen ein starkes Ödem Platz gegriffen hatte. Als Grund für die fleckförmige Verätzung wird die verschiedene Weite des Bronchen angesehen, durch welche das Gift in verschiedener Menge auf die einzelnen Lungenteile einwirkte.

Ein ähnliches Bild weist in der kriegspathologischen Sammlung die Lunge eines Menschen auf, der durch hohe Konzentration von Phosgen nach etwa einer Stunde getötet war. An der Oberfläche und auf der Schnittfläche fielen die zahlreichen graugrünen Verätzungsherde auf; mikroskopisch waren in den acinös angeordneten Herden die Kuppen der interalveolaren Septen homogen gequollen; im übrigen war mäßiges Ödem vorhanden.

Weiter berichtet Ricker Fälle, bei denen nach der Vergiftung mit hohen Konzentrationen Phosgens keine Verätzungsherde, sondern in kürzester Frist ein starkes Lungenödem sich entwickelte, das dann innerhalb weniger Stunden zum Tode führte.

Geht die Konzentration des eingeatmeten Phosgens herunter, so entwickelt sich allmählich nach Stunden das typische Bild der Ödemlungen, das wir im Reihenversuch kennengelernt haben.

Aus den angeführten Befunden ergibt sich, daß die Einatmung von reinem Phosgen eine rein örtliche Wirkung auf die Lunge ausübt, in welcher es infolge der Salzsäureabspaltung zur Verätzung des Gewebes und unter Hämatinbildung zur Zerstörung des Blutes entweder der ganzen Lungen oder einzelner Teile der Lunge kommt.

Nach Einatmung von geringen Konzentrationen, bei denen es natürlich ebenfalls zur Säureabspaltung kommt, ist die Säuremenge aber so klein, daß eine Verätzung des Gewebes und des Blutes nicht eintritt.

Zusammenfassend läßt sich demnach sagen, daß das Phosgen sich in der Lunge, die allein geschädigt wird, völlig zersetzt, so daß in allen übrigen Organen keine direkten Giftwirkungen eintreten.

Das Blut wird also nach Einatmung von Phosgen in der beim Reihenversuch verwendeten geringen Konzentration chemisch nicht verändert. Trotzdem erleidet das Blut eine starke Veränderung, die aber erst sekundär durch die Lungenveränderung bedingt ist. Die in den Lungen sich ansammelnde Flüssigkeit entstammt ja dem Blute, das daher einen starken Flüssigkeitsverlust erleidet; infolgedessen kommt es zu einer starken Verminderung der Blutmenge und einer relativen Zunahme der Zahl der roten Blutkörperchen und damit zur Zunahme des Hämoglobingehalts. Wie in der vorhergehenden Abhandlung von Magnus und Laqueur weiter ausgeführt wird, haben fortlaufende Hämoglobinbestimmungen bei Tieren und Menschen auf der Höhe des Lungenödems ein beträchtliches Ansteigen des Hämoglobingehalts festgestellt. Wie groß nun die Flüssigkeitsmenge ist, die aus der Blutbahn in die Alveolen eintritt, ergibt sich aus Beobachtungen, nach welchen beim Tier erwiesen ist, daß auf der Höhe der Erkrankung fast die Hälfte des gesamten Blutplasmas aus dem Blute in die Lungen übertritt; das gleiche ist auch beim Menschen festgestellt worden, wie sich aus den Gewichts-

bestimmungen ergeben hat. In der kriegspathologischen Sammlung finden sich Phosgenlungen mit einem Gewicht von 2500 g gegenüber 500 bis 600 g der normalen Lungen; die Gewichtszunahme, die auf der in die Lungen übertretenden Flüssigkeit beruht, beträgt also etwa 2000 g; nimmt man die Gesamtblutmenge eines Mannes mit 4—5 l an, so ergibt sich daraus, daß fast ebensoviel, als das gesamte Blutplasma beträgt, in die Lunge übertritt.

Die Folge dieses beträchtlichen Flüssigkeitseintritts in die Lunge ist eine starke Eindickung des Blutes. Die Bluteindickung zeigt sich in der Zunahme der inneren Reibung, der Viskosität des Blutes, die auf der Höhe des Lungenödems die höchsten Werte erreicht, so daß das Blut von zähflüssiger Beschaffenheit wird. Mit der Eindickung geht auch eine Erhöhung der Gerinnungsfähigkeit des Blutes einher, daher gerinnt bei Phosgenvergifteten das Blut außerhalb des Körpers sehr schnell, z. B. auch beim Aderlaß in der Kanüle. Der raschen Gerinnbarkeit des hochviskösen Phosgenblutes schreibt man es zu, daß die normalerweise eintretende Sonderung des Blutes in Cruor- und Speckhautgerinnsel ausbleibt. Bei der Sektion von Menschen, die auf der Höhe des Lungenödems gestorben waren, fand man das Blut zu einer homogenroten Masse geronnen, weil in dem viscösen, zähen Blute die Gerinnung eintrat, bevor die roten Blutkörperchen sich senken konnten; es fehlte also das Speckhautgerinnsel, das dann entsteht, wenn die Gerinnung erst nach der Senkung der roten Blutkörperchen stattfindet. Solche gleichmäßigen Cruorgerinnsel ohne Speckhaut sahen wir in den Herzhöhlen zweier Tiere des Reihenversuches, die auf der Höhe des Lungenödems gestorben waren (Tod nach 10 Stunden und 12—20 Stunden). Dabei muß hervorgehoben werden, daß diese Cruormassen ohne Speckhaut sich nur dann fanden, wenn ein ausgesprochenes Lungenödem bestand, und die Blutviskosität beträchtlich erhöht war, daß andererseits Speckhautgerinnsel bei Phosgenkranken gefunden wurden, wenn Lungenödem zur Zeit des Todes fehlte oder gering war.

Abweichend von dem häufigen Befunde der gesteigerten Gerinnbarkeit des Blutes findet man bei Phosgenleichen bisweilen das Blut flüssig, ein Verhalten des Blutes, das als Erstickungsfolge anzusehen ist, da ja nach dem Erstickungstode die Gerinnung des Blutes verzögert ist.

Auf denselben Einflüssen der gesteigerten Blutviskosität, welche die Sonderung des Blutes in Cruor und Speckhaut verhindert, beruht es auch, daß die Arterien, die Aorta, Carotiden, Becken- und Schenkelarterien, die normalerweise blutleer gefunden werden, bei Phosgenleichen mit Blut, und zwar mit Cruorgerinnsel gefüllt sind. Auch im Tierversuch fanden sich bei Tier B (gestorben auf der Höhe des Exsudats) in Aorta und Nierenarterien die schwarzroten Gerinnsel. Mikroskopisch waren auch die kleinen Arterienäste in Niere und Leber weit geblieben und

strotzend mit Blut gefüllt, während normalerweise in den Schnittpräparaten diese Arterienäste zusammengezogen sind und nur ein kleines Lumen mit nur vereinzelten roten Blutkörperchen aufweisen.

Ebenso wie das Blut, wird auch das Herz durch das eingeatmete Phosgen nicht direkt geschädigt, da ja, wie Rona nachgewiesen hat, das Phosgen bei der Berührung mit den Lungenwänden und der Körperflüssigkeit sehr schnell zersetzt und unwirksam gemacht wird, so daß keine schädlichen Stoffe mit dem Kreislauf in das Herz gelangen und dieses schädigen können. Tatsächlich konnte eine toxische Wirkung des Phosgens auf die Muskulatur des Herzens beim Tier und auch beim Menschen histologisch nicht festgestellt werden. Dagegen wirken auf der Höhe der Erkrankung Faktoren auf das Herz ein, die sich auf die Lungenschädigung und die damit zusammenhängende veränderte Blutbeschaffenheit zurückführen lassen. Zu diesen Faktoren, welche das Herz sekundär beeinträchtigen und schließlich zu einem Versagen führen, gehört der Sauerstoffmangel, der im Ödemzustande, wie erwiesen, stets vorhanden ist; ebenso ist experimentell bewiesen, daß es in den höchsten Graden des Lungenödems zur Kohlensäureüberladung des Blutes kommt; ferner muß die Zunahme der Blutviskosität den Kreislauf stark beeinträchtigen; das zähe Blut fließt träge durch die Capillaren des Kreislaufs und bedingt eine erhebliche Steigerung der Anforderungen an das Herz, da eine größere Arbeit von seiten des Herzens erforderlich ist, um das zähe Blut fortzubewegen. Endlich kommt es im Ödemstadium wie Durchblutungsversuche ergeben haben, zu einer mechanischen Behinderung des Lungenblutstromes, die durch das Auftreten des Lungenödems bedingt ist. Für eine mechanische Behinderung des Lungenblutes sprechen die morphologischen Befunde der durch das Lungenödem stark komprimierten Lungencapillaren; je mehr das Lungenödem zunimmt, desto größere Capillargebiete werden komprimiert, desto mehr wird die Durchströmung der Lunge mit Blut erschwert. Wirkt das Lungenödem schon durch die mechanische Behinderung des Lungenblutstroms schädigend auf das rechte Herz, so muß, wenn dazu noch die Zunahme der Blutviskosität kommt, das rechte Herz besonders geschädigt werden und schließlich erlahmen. Im Reihenversuch fanden wir von der 9. Stunde ab den rechten Ventrikel weit und schlaff. Die Erweiterung des rechten Ventrikels wurde beim Menschen auch während des Lebens beobachtet; so wurde berichtet, daß bei schweren Fällen von Phosgenvergiftung bereits am ersten Tage perkutorisch und im Röntgenbilde eine Verbreiterung des Herzens nach rechts festgestellt werden konnte. Wenn man an der Leiche in vielen Fällen nicht bloß den rechten, sondern auch den linken Ventrikel weit fand, so ist das wohl in der Hauptsache als Erstickungsfolge anzusehen, da das Herz in der Leiche Phosgenvergifteter sich nicht kontrahiert. Wie im Reihenver-

such bei den Tieren Nr. 6, 7, 8 (Tod nach 9—48 Stunden), so zeigen auch die Präparate der kriegspathologischen Sammlung nicht bloß Erweiterung des rechten, sondern auch des linken Ventrikels.

In schweren Fällen führt die Erstickung, die erhöhte Blutviskosität, das Kreislaufshindernis in den Lungen durch Herzschwäche zur Stauung in verschiedenen Organen, bei deren Erörterung wir besonders auf die Veränderungen beim Menschen eingehen müssen.

In den Nieren zeigte sich im Reihenversuch der erste Beginn der Stauung nach 5 Stunden in Form einer dunkelroten Verfärbung der Grenzzone zwischen Rinde und Mark; die Stauung schritt dann von Stunde zu Stunde fort und erreichte die stärksten Grade in der Zeit, wo auf der Höhe des Lungenexsudats der Abfluß des Nierenvenenblutes am schwersten behindert war; mikroskopisch waren die Venen und Capillaren bis zur Papille herunter stark erweitert und mit Blut prall gefüllt; in einzelnen gewundenen Harnkanälchen fand sich Eiweiß in Tropfenform. Übereinstimmende Befunde ergaben die Beobachtungen am Menschen. In der Leber machte sich beim Tier ebenfalls nach 5 Stunden und besonders von der 9. Stunde ab eine starke Stauung geltend; wegen der Nähe am Herzen und des an sich geringen Blutdrucks in der Leber entwickelt sich vor allem leicht eine Stauung, wenn der Abfluß des Lebervenenblutes in den gestauten rechten Ventrikel behindert ist. Mikroskopisch dokumentierte sich die Stauung durch die starke Anhäufung von roten Blutkörperchen in den Zentralvenen und den nächst gelegenen Capillarmaschen.

Die Stauung kennzeichnete sich in der Hyperämie auch des Magendarmkanals und der Atemwege. Im Reihenversuch wies die Schleimhaut der Trachea eine leichte Rosafärbung, also nur einen mäßigen Grad von Stauung auf, die auch in der Magendarmschleimhaut vorherrschte, obwohl hier entsprechend der erheblichen Kreislaufstörung besonders in Leber und Niere eine stärkere Stauung zu erwarten gewesen wäre. Die dunkel- bis blaurote Verfärbung der Luftwege und des Verdauungskanals mit den ungemein zahlreichen punktförmigen Blutungen, die in den Präparaten der kriegspathologischen Sammlung sich finden, waren bei den Versuchstieren in keinem Fall aufgetreten; ebensowenig fanden sich im Reihenversuch die beim Menschen als Stauungs- und Erstickungsfolgen fast regelmäßig beobachteten punktförmigen, bisweilen fleckförmigen Blutungen unter der Pleura, unter dem Endokard und Epikard und zuweilen auch in der Haut.

Die Stauung bezog sich auch auf das Hirn und Rückenmark; im Reihenversuch waren nur die Hirne der 3 Tiere untersucht, deren Lungen das stärkste Exsudat aufwiesen; mikroskopisch waren Capillaren und Venen des Hirns und der Pia sehr stark gefüllt; in gleicher Weise werden beim Menschen Stauungshyperämien beobachtet, zu denen sich meist

im Laufe des zweiten Tages oder später punktförmige Blutungen gesellen; größere Blutungen werden jedoch nicht beobachtet. Diese punktförmigen Blutungen, die fast nur in der weißen Substanz, im Balken, den Marklagern, auch in den Stammganglien sowie in der weißen Substanz des Rückenmarks bisweilen in großer Zahl auftreten, führen im Hirn zu dem Bilde der Purpura cerebri, die bei den phosgenkranken Tieren nicht gefunden wurden. Der Purpura cerebri ist nach Rickers Angaben eine gesetzmäßige Lokalisation im Balken und in den Marklagen eigentümlich; auch die in der kriegspathologischen Sammlung aufgestellten Präparate lassen die angegebene Lokalisation erkennen. Im mikroskopischen Bilde der Purpura cerebri sieht man Capillaren stark mit unversehrten roten Blutkörperchen gefüllt, und außerhalb der zarten Capillarwand, dieser dicht angelagert, einen sichelförmigen oder länglich-rundlichen Haufen roter Blutkörperchen, die von einer membranartigen Lymphscheide umschlossen sind; daneben sieht man auch inmitten eines Haufens von diffus verstreuten Blutkörperchen eine hyaline Masse an Stelle einer Capillare (siehe Abb. 5). Hinsichtlich der Entstehung der Blutungen gehen die Ansichten auseinander. Nach der einen Ansicht bilden sich infolge der veränderten Blutbeschaffenheit und der Kreislaufstörungen auf der Höhe der Phosgenerkrankung in den Hirncapillaren Thromben, welche dann die Ursache der Blutaustritte werden. Ricker nimmt an, daß das am Gefäßnervensystem angreifende Phosgen eine prästatische, mit Stromverlangsamung und Gefäßerweiterung einhergehende Hyperämie hervorruft, die mit Diapedesisblutungen verbunden ist. Die demnach als toxische aufzufassenden Blutungen stellt Ricker als direkte Wirkung des Phosgens auf die Hirngefäße den Lungenveränderungen an die Seite und führt als Erklärung an, daß ein Teil des Phosgens von den Lungencapillaren unzersetzt resorbiert und somit phosgenhaltiges Blut den Hirngefäßen direkt zugeführt würde; eine Erklärung, die mit den bisher geltenden Untersuchungsergebnissen schwer vereinbar ist. — Ob die auf der Höhe der Erkrankung bisweilen beobachtete Unruhe, Benommenheit und andere cerebrale Erscheinungen mit der Purpura cerebri im Zusammenhange stehen, erscheint zweifelhaft, da sich oft keine Erscheinungen von seiten des Zentralnervensystems bei Kranken fanden, bei deren Sektion nachher starke Hirnpurpura festgestellt wurde.

Abb. 5. Purpura cerebri.

In engem Zusammenhange mit der Stauung im Hirn steht die Hyperämie der Netzhautvenen. Eppenstein, der die Erweiterung der Netzhautvenen in allen schweren, in den meisten mittelschweren Fällen und in etwa einem Drittel der leichten Fälle von Kampfgas-(Phosgen)erkrankung fand, berichtet, daß die Verbreiterung der Venen am stärksten zur Zeit der heftigen Lungensymptome war und mit denselben zurückging. Die besonders in schweren Fällen beobachteten flächenhaften oder punktförmigen Netzhautblutungen waren im Reihenversuch nicht beobachtet.

Die Stromverlangsamung in Verbindung mit der veränderten Blutbeschaffenheit spielt in der menschlichen Pathologie eine hervorragende Rolle für die Entstehung von Thromben. Abgesehen von dem beim Tier B in einem Lungengefäß mikroskopisch festgestellten Gerinnsel, das durch seine Schichtung einem Thrombus ähnlich sieht, wurden Thromben bei keinem der Tiere des Reihenversuches beobachtet, wie ja Thromben bei unsern gewöhnlichen Versuchstieren äußerst selten vorkommen. Dagegen werden beim Menschen im Verlauf der Phosgenerkrankung öfter Thromben in den Schenkelvenen beobachtet; andere Prädilektionsstellen sind die Beckenvenen, der Sinus longitudinalis, Gebiete, in denen schon normalerweise eine starke Stromverlangsamung herrscht. Da bei der überwiegenden Häufigkeit der Venenthromben der Befund von Lungenarterien-Embolien ein ungemein häufiges Ereignis ist, so ist die hauptsächlichste Gefahr, welche bei einer im Gebiete des rechten Herzens gelegenen Thrombose droht, die tödliche Lungenarterien-Embolie, wenn es sich um Verstopfung der Hauptäste der Lungenschlagadern handelt; in anderen Fällen kommt es zur Bildung hämorrhagischer Lungeninfarkte oder bei Embolisierung zahlreicher kleiner Gefäße zu Lungenblutungen, auf welche sich wahrscheinlich die in den Berichten erwähnten Blutmengen im Auswurf beziehen lassen. Andererseits werden Thromben, die dem linken Herzen oder der Aortenwand entstammen, als Emboli in die Verzweigungen des arteriellen Kreislaufs geführt; bevorzugte Stellen für solche Embolien geben die Arterien des Hirns ab; hier kommt es dann zu schlagartigen Lähmungen und anderen Ausfallserscheinungen, je nach dem besonderen Sitz der Verstopfung; so wurden in einem Feldlazarett vereinzelte Hemiplegien mit motorischen und sensorischen Aphasien, auch Facialisparese, beobachtet. Ferner werden von Embolien bevorzugt die Milz, die Arteria mesenterica superior und die Nieren; zu den Folgeerscheinungen des Verschlusses der Mesenterialarterie gehören neben Stauung und Ödem Infarcierungsblutungen des Dünndarms; die Blutmassen mischen sich dem Darminhalt bei, den sie teerartig schwarz färben können. Geringere blutige Beimengungen des Darminhalts sind meist auf bloße Stauungsblutungen zurückzuführen. In den Nieren verursachen Embolien Infarkte, bei

welchen aus der hämorrhagischen Randzone des abgesperrten Bezirks Blut in die Harnkanälchen und damit in den Harn übertritt.

Von sonstigen Folgen der Phosgenerkrankung ist die Parotisschwellung zu erwähnen, die mehrfach beobachtet wurde und auf Sekretionsanomalien durch Sympathicusschädigung zurückgeführt wurde. Vielleicht hat es sich hier um die entzündliche Schwellung gehandelt, die auch sonst auftritt, wenn benommene Kranke mehrere Stunden mit offenem Munde atmen; infolge der Austrocknung der Mundschleimhaut wird es den Bakterien ermöglicht, in den Ausführungsgang der Ohrspeicheldrüse einzuwandern und die Entzündung hervorzurufen.

Von der örtlichen Wirkung des Phosgens auf die Lungen hatten wir alle übrigen Erscheinungen als sekundär bedingte abgeleitet und im Rahmen dieser Auffassung nach den morphologischen Befunden des Tierversuches, mit denen die menschlichen Befunde im wesentlichen übereinstimmten, den Verlauf der Phosgenvergiftung vom Beginn bis zu dem am 2. Tage erreichten Höhepunkt der Erkrankung entwickelt.

Nach dem 2. Tage sehen wir einen allmählichen Rückgang aller Krankheitserscheinungen, sowohl der Lungen als auch der übrigen Organe eintreten.

An den Lungen, deren Gewichtszahlen auf der Höhe der Erkrankung 40, 30 und 37,5 g betrugen, sahen wir nach dem 3. Tage das Gewicht auf 25 g absinken; nach dem 4. Tage ging das Gewicht noch weiter herunter, und nach dem 6. Tage war es mit 10 g dem normalen nahegekommen. Mit dem Absinken des Lungengewichtes änderten sich Größe, Farbe und Luftgehalt der Lunge. Die Größe war nach dem 3. Tage so weit vermindert, daß das Herz deutlich weniger überlagert war als bei dem vorhergehenden Tiere auf der Höhe der Erkrankung; zwar war die Farbe der Unterlappen hinten noch dunkelrot, doch waren die Oberlappen bereits wieder rosa aussehend und nicht mehr weißlich, da das Emphysem rasch zurückging; schließlich waren nach dem 6. Tage alle makroskopischen Veränderungen der Lungen geschwunden.

Auch mikroskopisch ließ sich der Rückgang der Lungenerkrankung nachweisen: so war vom 3. Tage an neben der Abnahme der Flüssigkeit und der Zellen eine deutliche Rückbildung der kleinen pneumonischen Herde wahrnehmbar, wie aus der gestaltlichen Veränderung der Fibrinpfröpfe ersichtlich ist, die nunmehr zackige klumpige Massen bilden, während vorher die Fibrinpfröpfe aus zarten Netzen zusammengesetzt waren. Die weitere Rückbildung vollzieht sich bei dem nach 4 Tagen getöteten Tier in der Weise, daß die Fibrinmassen verkleinerte, abgerundete Klumpen bilden (siehe Abb. 6 = 6k bei Laqueur-Magnus), die dann gänzlich verschwinden. Während hier das Exsudat, das nur wenige Zellen enthielt, fast nur noch auf die Unterlappen beschränkt war, fand sich bei dem nach 6 Tagen getöteten nirgends mehr Exsudat.

Klumpiges Fibrin

Abb. 6.

B Bronchus

A Arterie

Abb. 7. Nach 5 Stunden.

In welcher Weise das Lungenexsudat verschwindet, haben wir ausführlicher in der vorhergehenden Abhandlung auseinandergesetzt; wir wollen hier nur kurz die hauptsächlichsten Punkte hervorheben. Wir hatten aus den mikroskopischen Befunden festgestellt, daß das Exsudat im Beginn der Erkrankung nach einem spärlichen herdförmigen Auftreten bald große Alveolenbezirke erfüllte, innerhalb deren die Bronchialäste sich ebenfalls mit Ödemflüssigkeit füllten; da durch Expektoration bei den Tieren so gut wie nichts von dem Exsudat beseitigt wird, so muß die Flüssigkeit in der Lunge selbst resorbiert werden. Wie die mikroskopischen Bilder zeigen, geschieht die Resorption auf den Wegen der in der Adventitia der Lungenarterien und -venen gelegenen, adventitiellen oder perivasculären Lymphbahnen, die sich nach 5 Stunden deutlich füllen (siehe Abb. 7=6e bei Laqueur-Magnus), wobei man zunächst noch die zarten Wände der prall gefüllten und erweiterten Lymphgefäße erkennen kann; dann

aber verschwinden die Konturen der einzelnen Lymphgefäße, so daß man die Lungengefäße von flüssigkeitgefüllten Säumen umscheidet sieht, die um so mehr sich verbreitern, je mehr das Exsudat in den Alveolen zunimmt (siehe Abb. 8 = 6f bei Laqueur-Magnus, nach 7 Stunden, Abb. 9 = 6g bei Laqueur-Magnus, nach 9 Stunden). Auf der Höhe der Ödembildung sind dann nicht bloß die perivasculären, sondern auch die peribronchialen Lymphräume außerordentlich stark gefüllt, so daß auf Querschnittsbildern Gefäße und Bronchen von ungemein breiten, ödemgefüllten Ringen umgeben sind, die ineinander übergehen (siehe Abb. 10

Abb. 8. Nach 7 Stunden.

= 6h bei Laqueur-Magnus, nach 10 Stunden). Während im Beginn und Anstieg das Ödem hauptsächlich die um die Bronchen und Gefäße gelegenen Lymphgefäßnetze, die tiefen Lymphbahnen, durch ihre zunehmende Füllung hervortraten, fanden wir später, besonders auf der Krankheitshöhe, auch die unter der Pleura verlaufenden, die oberflächlichen Lymphbahnen auf das stärkste gefüllt, wie auch beim Menschen auf der Höhe der Erkrankung die Lymphbahnen der Lungenoberfläche außerordentlich erweitert und gefüllt gefunden werden. Aus den oberflächlichen und tiefen Lymphbahnen gelangt die resorbierte Flüssigkeit durch den Ductus thoracicus schließlich wieder in das Blut. Dem Blute,

das einen großen Teil seines gesamten Plasmas in die Alveolen abgegeben hatte, wird also die verlorengegangene Flüssigkeit wieder zugeführt. — Aus dem Vergleich der mikroskopischen Bilder war zu schließen, daß das Verhältnis zwischen Exsudation und Resorption im Verlauf der Erkrankung sich folgendermaßen gestaltet: vom Beginn bis zur Höhe der Erkrankung behält die Exsudation gegenüber der Resorption die Oberhand; auf der Höhe der Krankheit halten sich beide Vorgänge annähernd im Gleichgewicht. Mit dem Rückgange der Erkrankung, also

B

Abb. 9. Nach 9 Stunden.

etwa nach dem 2. Tage, überwiegt die Resorption, und die Lymphräume um Bronchen und Gefäße nehmen an Breite ab (siehe Abb. 11 = 6i bei Laqueur-Magnus, nach 3 Tagen) und sind mit dem 4. Tage bereits zu normalem Umfange zurückgekehrt.

Mit dem rein flüssigen Bestandteil des Exsudats werden auch die Zellen, die Leukocyten, Alveolarepithelien und auch rote Blutkörperchen resorbiert. Von diesen 3 Zellarten finden sich in den Lymphräumen nur die roten Blutkörperchen, die morphologisch unverändert erscheinen, während die Leukocyten und Alveolarepithelien erst nach ihrer Verfettung und ihrem schließlichen Zerfall in feinste Fetttröpfchen resorbiert werden.

Die Resorption des Fibrins der pneumonischen Herdchen bereitet sich in der Weise vor, daß die feinmaschigen Pfröpfe verklumpen; durch Fermentwirkung, an deren Bildung die Leukocyten beteiligt sind, werden die klumpigen Fibrinmassen allmählich verflüssigt und sind am 6. Tage verschwunden; nur verfettete und ihrem Zerfall entgegengehende Leukocyten liegen noch an den Stellen, die vorher das Fibrin enthielten.

Abb. 10. Nach 10 Stunden.

Damit sind nach 6 Tagen alle Exsudatbestandteile durch Resorption geschwunden, und die Lungen sind wieder normal.

Mit dem nach dem 2. Tage einsetzenden Rückgange der Lungenerkrankung müssen auch die vom Lungenexsudat sekundär bedingten, anderen Krankheitserscheinungen zurückgehen. Hier interessiert uns zunächst der Befund des Blutes. Das Blut, das auf der Höhe des

Ödems durch den beträchtlichen Flüssigkeitsverlust eine starke Eindickung erfahren hatte, gewinnt durch Einströmen der aus den Lungen resorbierten Flüssigkeit nach dem 2. Tage allmählich seine normalflüssige Beschaffenheit wieder, damit nimmt die Steigerung der Viskosität und Gerinnbarkeit ab; in dem Leichenblut können sich die roten Blutkörperchen absetzen, bevor die Gerinnung des Blutplasmas erfolgt; wir finden daher nach dem Abklingen des Ödemstadiums entsprechend der fehlenden Bluteindickung und Viscosität die Gerinnsel im Herzen wieder ge-

B
B

Abb. 11. Nach 3 Tagen.

sondert in Curor und Speckhaut. Mit dem Rückgange der Blutveränderung, besonders der gesteigerten Viskosität, schwinden natürlich auch alle die Momente, die auf der Höhe der Erkrankung die Herztätigkeit ungünstig beeinflußten; auch die Stauungserscheinungen, die wir an Leber, Nieren und den übrigen Organen beobachtet hatten, schwinden allmählich. Somit sind nach 6 Tagen alle durch Phosgen bei der Katze bewirkten Schädigungen anatomisch geschwunden; in grundsätzlich der gleichen Weise verläuft die Erkrankung beim Menschen.

Aus den experimentellen Untersuchungen über die Wirkungsweise des Phosgens hat sich ergeben, daß das Phosgen infolge der fast fehlenden

Reizwirkungen ungehindert in die Lungen eindringt, hier sehr rasch zersetzt und unschädlich gemacht wird, so daß auch resorptive oder Allgemeinwirkungen fehlen. Das ganze Krankheitsbild ist demnach allein von der Schädigung der Lunge herzuleiten, von der alle übrigen Krankheitserscheinungen sekundär bedingt sind.

Die anatomische Untersuchung hat ergeben, daß die Einatmung von (verdünntem) Phosgen durch die Schädigung der Lungenwände eine exsudative Entzündung hervorruft, bei der zunächst das Blutplasma, dann die Leukocyten aus dem Lungencapillarblut in die Alveolen austreten, während der Austritt roter Blutkörperchen ganz zurücktritt. Durch den beträchtlichen Plasmaverlust des Blutes kommt es zu hochgradiger Eindickung mit gesteigerter Viskosität des Blutes und Kreislaufverlangsamung. Die veränderte Blutbeschaffenheit, das Strömungshindernis in den Lungen infolge des Ödems führen zu Herzschwäche; daran schließen Stauungsfolgen in den übrigen Organen. Der Tod erfolgt meist auf der Höhe des Lungenödems durch Erstickung, oder das Lungenexsudat wird allmählich resorbiert und alle Krankheitserscheinungen gehen zurück.

Die makroskopischen und mikroskopischen Befunde bei der Phosgenvergiftung stimmen also im wesentlichen mit den experimentellen Untersuchungen sowie mit den klinischen Beobachtungen überein.

Über Kampfgasvergiftungen.

V. Experimentelle und theoretische Grundlagen zur Therapie der Phosgenerkrankung

nach Versuchen und Berichten von Blank, Ellinger, Gildemeister, Gros, Heubner, Laqueur, Lipschitz, Magnus, von Müller, Rona, Soika, von den Velden bearbeitet von

E. Laqueur und R. Magnus.

Mit 20 Textabbildungen.

(Eingegangen am 20. Mai 1920.)

Inhalt.

[1]) Soweit bei den Versuchen keine Namen genannt sind, wurden sie von Laqueur und Magnus angestellt.

Die experimentelle Analyse des Krankheitsbildes der Phosgenvergiftung, die in dem vorhergehenden Teil wiedergegeben ist, läßt die therapeutischen Fragestellungen klar erkennen: wir sehen daraus ohne weiteres, welche Symptome und Folgeerscheinungen der Vergiftung besonders zu bekämpfen sind, und erhalten folgendes Programm:

A. Die schädigende Ursache als solche ist sofort nach der Aufnahme noch vor Entfaltung einer Wirkung zu beseitigen: kausale Therapie;

B. die unmittelbare Schädigung, d. i. Zerstörung der Lungenwände ist zu bekämpfen und damit die Entstehung des Lungenödems zu verhindern;
C. das einmal entstandene Lungenödem ist zu beseitigen bzw. zu verringern;
D. die unmittelbaren Folgen des Lungenödems, insbesondere die Folgen für die Atmung sind zu bekämpfen;
E. die mittelbaren Folgen des Lungenödems, die Bluteindickung,
F. ferner die Kreislaufstörungen sind zu bekämpfen;
G. subjektive Beschwerden sind zu bessern; Komplikationen, Sekundärinfektionen und Nachkrankheiten zu vermeiden.

Bereits ein Blick auf diese Übersicht lehrt, daß nicht gleichmäßig für jeden Punkt des Programms erst experimentelle Unterlagen zu schaffen waren, sondern daß schon theoretische Überlegung und Hinweis auf sonstige Erfahrungen genügte. Wir konnten uns hinsichtlich mancher Punkte besonders darum kurz fassen, weil in dem nachfolgenden Teil, worin die klinischen und therapeutischen Erfahrungen bei der Gaserkrankung am Menschen besprochen sind, darauf ausführlicher zurückgekommen wird.

Methode zur experimentellen Prüfung therapeutischer Maßnahmen.

Es galt den Verlauf der Erkrankung unter dem Einfluß eines und nur dieses einen Heilfaktors zu vergleichen mit dem Verlauf der Erkrankung beim unbehandelten Tier. Bestimmte Grade der Krankheit entsprechend einer bestimmten Vergiftungsstärke innerhalb der Tödlichkeitsgrenze hervorzurufen und den Einfluß der Heilfaktoren auf diese Grade zu studieren, war nicht möglich; man mußte sich begnügen, festzustellen, ob eine schwere Vergiftung nach Anwendung eines Mittels mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit nicht letal verläuft. Für sichere Schlüsse wäre es natürlich am vorteilhaftesten, wenn die Vergiftung so geleitet werden könnte, daß alle unbehandelten Tiere sterben. Das ist nun leider bei der Phosgenvergiftung der Katzen nicht der Fall.

Wie in dem Aufsatz über experimentelle Pathologie dargelegt wurde, besteht eine sehr verschiedene individuelle Empfindlichkeit der Katzen dem Phosgen gegenüber. Vergiftet man mehrere Tiere gleichzeitig und gleich lange in derselben Konzentration Phosgen, so kann es vorkommen, daß ein Teil der Tiere stirbt, ein anderer Teil schwer und andere nur leicht erkranken. Bei Versuchen an verschiedenen Tagen erzielt man bei stärkerer Vergiftung häufig leichtere Erkrankungen als an anderen Tagen bei schwerer Vergiftung. So kommt es, daß man eine große Anzahl von Versuchen anstellen muß, um ein Urteil

über die Wirksamkeit von Heilmaßnahmen zu bekommen. Jedenfalls muß man stets gleichzeitig mit den zu behandelnden Tieren mehrere Kontrolltiere vergiften. In den anfänglichen Versuchen wurde immer ein Kontrolltier mit vergiftet, in den späteren Versuchen immer drei bis vier, um so ein Urteil über die Schwere der Vergiftung zu gewinnen. Das verzögerte allerdings den Fortgang der Untersuchung, war aber für ein sicheres Urteil unbedingt erforderlich. Um überhaupt zu einem schlüssigen Ergebnis über die Wirksamkeit eines bestimmten Heilverfahrens zu kommen, waren durchschnittlich Versuche an 40 -bis 50 Tieren nötig. Die Vergiftung erfolgt, wenn nichts anderes ausdrücklich gesagt wird, immer nach der im vorhergehenden Teil ausführlich geschilderten Weise. Die Dauer der Einwirkung des Phosgens in der Kammer schwankte je nach dessen Konzentration zwischen 10 und 30 Minuten.

A. Zerstörung des Phosgens im Körper.

Das Ideal einer Therapie ist, kausal zu sein [1]). In unserem Falle bedeutet dies: das aufgenommene Gift möglichst noch vor jeder Wirkung im Körper unschädlich zu machen. — Von vornherein ist aber dagegen einzuwenden, daß bei der außerordentlich schnellen Zersetzlichkeit des Phosgens in Wasser und auch in Serum (s. Exp. Pathol. S. 99) wenig oder keine Aussicht besteht, Phosgen nach seiner Einatmung noch als solches mit irgendeinem Mittel zu erreichen.

Auch das erste und giftige Reaktionsprodukt des Phosgens, die Salzsäure, wird so schnell an die Körpersäfte und Gewebe gebunden, daß man eine vorherige Entgiftung für praktisch unmöglich halten kann.

Indessen bei der Wichtigkeit der Frage lohnte es trotz aller theoretischen Einwände, eine solche Therapie zu versuchen, und so gegebenenfalls die Richtigkeit der obigen Überlegungen experimentell zu erweisen. — Aus der Technik war bekannt, daß man gegen Chlor mit Inhalationen von 2% Natriumthiosulfat und 0,5% Soda günstige Erfolge gehabt hat; auch gegen Säuren, im besonderen Salzsäure, nitrose Dämpfe, säureabspaltende Stoffe hatte man basische Stoffe, so Sodaeinatmungen empfohlen.

Von verschiedenen in Betracht kommenden Substanzen haben wir auf Grund verschiedener Anregungen experimentell nur Ammoniak in Kombination mit Alkohol versucht. Beide Stoffe bilden mit Phosgen selbst, Ammoniak auch mit dem ersten Spaltprodukt, der Salzsäure, ungiftige Verbindungen.

[1]) Die Prophylaxe durch Gasmaske u. dgl. wird hier nicht berücksichtigt.

Diese Therapie ist besonders von englischer Seite empfohlen und praktisch angewendet worden. — Das Experiment erwies tatsächlich die vermutete Wirkungslosigkeit.

In sieben Versuchen wurden je sechs Tiere 10—16 Minuten lang mit Phosgen vergiftet (Vergiftungsstärke 1000 bis 1600 ct). Nach der Vergiftung blieben je drei Tiere als Kontrolle unbehandelt, drei Tiere atmeten Ammoniak ein (6,54 bis 13,85% in 60% Alkohol), welches in Mengen von 1/2 bis 1 1/2 ccm in kleine Erlenmeyerkolben geschüttet wurde, auf deren Boden sich etwas Watte befand. Die Einatmung wurde so lange fortgesetzt, als noch deutlicher Ammoniakgeruch vorhanden war, was meist etwa 10—12 Minuten dauerte. Im Anfang war der Ammoniakgeruch so stark, daß den Tieren die Gläschen nur mit Unterbrechung vorgehalten werden konnten, später nach vorgeschrittener Verdampfung konnte die Einatmung ununterbrochen vorgenommen werden. Die Tiere bekamen darauf Speichelfluß, einige zeigten wahrnehmbare Dyspnöe und Maulaufreißen. Ein Teil der Tiere war unruhig, andere ließen sich die Maßnahmen ruhig gefallen. Nach der Einatmung waren die Tiere sämtlich wieder ganz ruhig.

Die direkte Beobachtung ergab, daß während der Dauer der Einatmung und unmittelbar nach derselben jedenfalls keine deutlich wahrnehmbare günstige Wirkung ausgeübt wurde.

Über das Ergebnis der ganzen Versuchsreihe unterrichtet nachstehende Tabelle.

Tabelle I.

			NH_3			Kontrollen.		
Versuchs-Nr.	Vergiftungsdauer	Dosis NH_3 in 60% Alkohol	lebt	tot innerhalb 72h	Mortalität	lebt	tot innerhalb 72h	Mortalität
159	10′	0,5 ccm 13,85% NH_3	2	1	33%	1	2	66%
161	10′	0,85 ccm 13,85% NH_3	2	1	33%	2	1	33%
167	10′	0,75 ccm 11,00% NH_3	2	1	33%	3	0	0%
169	12′	1,0 ccm 7,9% NH_3	3	0	0%	1	2	66%
100	16′	1,0 ccm 9,7% NH_3	1	2	66%	1	2	66%
106	15′	0,75 ccm 13,4% NH_3	1	2	66%	3	0	0%
110	14′	1,5 ccm 6,54% NH_3	1	2	66%	3	0	0%
Gesamtergebnis			12	9	43%	14	7	33%

Mittleres Lungengewicht der NH_3-Tiere: 36,6 g pro kg, der Kontrollen 28,9 g.

Mittlere Lebensdauer der gestorbenen NH_3-Tiere: 22h, der gestorbenen Kontrolltiere 13h.

Von den Ammoniaktieren starben später noch 4, von den Kontrollen 5 nach 3 1/2 bis 12 Tagen.

Die Sektion ergab, außer geringer Rötung der Trachealschleimhaut bei den NH_3-Tieren, keine Unterschiede zwischen beiden Gruppen.

Die Tabelle zeigt, daß von 21 mit Ammoniak behandelten Tieren 9 = 43% innerhalb der ersten 72 Stunden starben, während bei den 21 Kontrolltieren nur 7 = 33% in der gleichen Zeit zugrunde gingen. Von den überlebenden Tieren erlitten noch 4 Ammoniaktiere und 5 Kontrolltiere einen Spättod, aber auch hierdurch wird das Übergewicht nicht auf die Seite der Ammoniaktiere verschoben.

Der Ausfall dieser Tierversuche ist eindeutig, er zeigt, daß schnell nach der Vergiftung vorgenommene Ammoniakeinatmung die Tödlichkeit keineswegs günstig beeinflußt. Die Vergiftungsstärke war so gewählt, daß ein therapeutischer Erfolg, wenn überhaupt vorhanden, hätte deutlich werden müssen, da von den Kontrolltieren nur ein Drittel starben. Auch auf den Verlauf der Erkrankung war ein deutlicher Einfluß nicht nachweisbar. Bei den Sektionen der gestorbenen Tiere fand sich bei den Kontrollen ein mittleres Lungengewicht von 28,9 g pro Kilogramm, bei den Ammoniaktieren von 36,6 g pro Kilogramm. Das höhere Lungengewicht der Ammoniaktiere erklärt sich zweifellos daraus, daß die Tiere durchschnittlich länger lebten als die Kontrollen.

Bei den hier beschriebenen Versuchen ist die Dauer der Vergiftung 10—16 Minuten gewesen. Das als Gegengift angewandte Ammoniak kam also erst 15—20 Minuten nach Beginn der Vergiftung zur Wirkung. So spät kann das eingeatmete Ammoniak sicher kein unzersetztes Phosgen mehr antreffen und noch unschädlich machen. Die Unwirksamkeit wird dadurch ohne weiteres verständlich. Es blieb noch die Frage, ob auch das gleiche negative Ergebnis erhalten werden würde, wenn NH_3 möglichst unmittelbar nach einer kurzdauernden, aber genügend starken Vergiftung zur Anwendung käme; sagen wir z. B. 1—2 Minuten nach Beginn des ersten vergifteten Atemzuges.

Dieser Frage ist Gildemeister nachgegangen.

Es kam also jetzt darauf an, die Versuchstiere nur kurze Zeit hohen Konzentrationen auszusetzen und sie dann sofort Ammoniak atmen zu lassen. Die Technik machte zuerst einige Schwierigkeiten. Wie sich bald herausstellte, kam kurzzeitige Vergiftung in einer Kammer nicht in Frage, denn die Atemgröße der Katzen ist, vielleicht unter dem Einfluß des konzentrierten, stark reizenden Gases, in den ersten Minuten sehr verschieden (siehe unten). Dosiert man also nach Zeit, so kann es leicht vorkommen, daß ein Tier zehnmal so viel Gas erhält als das andere. Man muß deshalb gemessene Gasmengen verabreichen.

In den Vorversuchen wurde dem Tier eine Schnauzenkappe aus Gummi aufgesetzt. An dieser saß ein T-Rohr, dessen einer Schenkel durch ein Einatmungsventil (Müllersche Flasche, mit Quecksilber zwecks Vermeidung chemischer Umsetzung mit dem Phosgen gesperrt) mit dem Vorratsgefäße für die Gasmischung

in Verbindung stand, während der andere zu einem leicht gebogenen Rohr führte, das unter einem umgestülpten, mit Wasser gefüllten, in eine pneumatische Wanne eintauchenden graduierten Zylinder endigte (Methode Jacobj-Dreser). Es wurde also das Volumen der ausgeatmeten Luft gemessen. Die Methode der Schnauzenkappe mußte aber verlassen werden, weil der schädliche Raum zu groß war; statt dessen wurde später das T-Rohr in die Trachea eingebunden. Die Tiere befanden sich in leichter Urethannarkose (0,5 g pro kg), was nach den früheren Versuchen keinen Einfluß auf die Erkrankung hat.

Als Vorratsgefäß diente zuerst ein gummierter Sparbeutel, aber es stellte sich bald heraus, daß Phosgenmischungen darin schnell zersetzt werden. Nach einigen Minuten ist der Geruch selbst einer Mischung von $^1/_{10}$ Volumprozent verschwunden. Etwas besser, aber immer noch nicht zufriedenstellend, war ein nach Art einer Harmonika gefalteter, mit Collodium überzogener Papierbeutel. Allen Ansprüchen genügte schließlich eine Glasflasche von 6 Liter Inhalt, in der zur Trocknung immer ein Gläschen mit wasserfreiem Chlorcalcium stand. Diese trug einen doppelt durchbohrten Gummipfropfen mit zwei Glasröhren; die eine führte zum Einatmungsventil, an der anderen war der erwähnte Papierbeutel befestigt (siehe Abb. 1).

Die Konzentration des Gasgemisches wurde so gewählt, daß die in $^1/_2$— 1 Minute geatmete Menge gerade zur Tötung ausreichte. Im Laboratorium werden die Versuchstiere gewöhnlich 25 Minuten lang in einer 8 cbm-Kammer vergiftet, in welche 200 ccm Phosgen eingeblasen wird. Flasche und Papierbeutel faßten 8 l; wenn das „ct-Gesetz" auch in diesem Bereich gilt, so muß die Konzentration also für eine Vergiftungsdauer von $^1/_2$ Minute 50 mal so groß gewählt werden. Das ergibt auf 8 l eine Phosgenmenge von 10 ccm. Die Versuche zeigten, daß dieses Quantum richtig gewählt war.

Abb. 1.

Nachdem das Tier die festgesetzte Menge (67 bis 240 ccm) Gas eingeatmet hatte, wurde gegebenenfalls die Phosgenflasche durch eine andere ersetzt, die mit 60% Alkohol + NH_3 beschickt war. Auch diese war durch einen Gummistopfen verschlossen, der zwei bis dicht an den Flüssigkeitsspiegel reichende Röhren trug. Die Ammoniakkonzentration wurde so gewählt, daß die Einatmung durch ein Rohr für den Menschen gut erträglich (2 ccm einer 21proz. Ammoniaklösung auf 100 ccm Alkohol; Versuche 329, 331, 332) oder schwer erträglich (3 ccm auf dieselbe Alkoholmenge; Versuche 333 und 335) war. Um den in praxi vorkommenden Verhältnissen möglichst nahe zu kommen, wo ja zwischen Gasvergiftung und Anwendung des Heilmittels immer eine gewisse Zeit vergehen wird, wurde die Ammoniakflasche 1 Minute nach Beendigung der Phosgeneinatmung eingeschaltet. Der Ammoniak wurde dann 1 Minute lang dargeboten.

Aus den Versuchen, deren Einzelheiten aus Tabelle II zu ersehen sind, ging zunächst hervor, daß die Tiere das festgesetzte Phosgenquantum in sehr verschiedenen Zeiten und mit einer verschiedenen Zahl von Atemzügen einatmeten, ein Beweis, daß die Dosierung nach Menge und nicht nach Zeit in solch kurzfristigen Versuchen

ein unbedingtes Erfordernis ist. Im Versuch 333 atmete das Tier A z. B. 80 ccm in 54 Sekunden mit 18 Atemzügen, C dagegen in $4^1/_2$ Sekunden mit 5 Atemzügen. Manche Tiere gerieten in große Aufregung und versuchten sich loszumachen, andere wieder atmeten ruhig und gleichmäßig, wieder andere atmeten eine Zeitlang ruhig, machten aber dann Atempausen bis zu 10 Sekunden. Irgendein Einfluß dieses Verhaltens auf das Krankheitsbild oder die Lebensdauer war nicht zu erkennen.

Das Ammoniak wurde im allgemeinen ziemlich ruhig eingeatmet. Nach dem Versuch benahmen sich alle Tiere ziemlich gleich, sie hatten meistens, wie es auch nach früheren Erfahrungen zu erwarten war, eine verflachte und beschleunigte Atmung.

Tabelle II.

Ammoniak-Versuche. Fett = mit NH_3 nachbehandelt, der Rest unbehandelt.

Versuch-Nr.	Phosgen ccm pro kg	eingeatmet in Atemzügen	eingeatmet in Sekunden	Lebensdauer Stunden	Lungengewicht g pro kg
329 A	240	12	15	19	39
B	**240**	17	15	9	27
C	**240**	33	48	24	32
D	240	32	72	19	30,5
331 A	100	18	20	43	39
B	**100**	13	67	19	39
C	**100**	6	11	54	?
D	100	7	7	43	19,5
332 A	84	14	20	44	10,5
B	**67**	9	20	19	32
C	**67**	5	6	>51	36
D	84	19	15	72	überlebt
E	**67**	4	4	43	21
F	84	6	33	46	26,5
333 A	80	18	54	36	30
B	80	19	45	65	24,5
C	**80**	5	$4^1/_2$	35	37,5
D	**80**	14	23	76	28
335 A	200	32	26	18	28
B	**200**	35	38	18	31
C	**200**	32	46	>73	überlebt
D	200	38	57	61	23

Zusammenstellung der Ergebnisse:

	Anzahl	Lebensdauer Tage 0—1	Lebensdauer Tage 2—3	Lebensdauer Tage >3	Durchschn. Lungengewicht g pro kg
unbehandelt	11	3	7	1	27
nachbehandelt	11	5	4	2	31,5

Aus der Tabelle geht hervor, daß die Lebensdauer der Ammoniaktiere nicht größer, das Lungengewicht nicht kleiner ist als das der andern, eher umgekehrt. Von einer Heilwirkung des NH_3 ist also nicht die Rede. Besonders ist auf den Versuch 332 hinzuweisen, wo die Ammoniaktiere irrtümlich weniger Phosgen erhielten und trotzdem im Mittel schneller starben.

Das klinische und pathologisch-anatomische Bild der Vergiftung durch die verwendeten hohen Konzentrationen unterschied sich nicht merklich von dem gewohnten. Auffällige Verätzungen oder Rötungen der Bronchialschleimhaut waren nie zu sehen. Die Lunge war fleckig wie gewöhnlich, vielleicht manchmal etwas großfleckiger. Keine Bräunung, keine Säuerung.

Die hier angewandte Methodik hat sich gut bewährt. Nur eine Verbesserung käme in Frage: der Papierbeutel, welcher den Zweck hat, das Eindringen atmosphärischer Luft und damit eine Verdünnung des Gemisches während der Atmung zu verhindern, müßte durch einen solchen aus einem Material (Collodium? Zelluloid?) ersetzt werden, welches gegen Phosgen ganz indifferent ist. In Berührung mit dem immer etwas feuchten Papier zersetzt es sich doch ein wenig. Streng genommen ist das Gemisch gegen Ende des Versuchs wohl immer giftärmer geworden. Wie aber aus den Protokollen zu ersehen ist, spielt das den sonstigen Versuchsfehlern gegenüber keine Rolle.

Also auch, wenn Ammoniak möglichst unmittelbar nach der Vergiftung angewandt wird, und höchstens 2 Minuten seit Beginn des ersten vergiftenden Atemzuges vergangen sind, fehlt jeder günstige Erfolg.

Auch die Verwendung von Äthylamin an Stelle des Ammoniaks zur Behandlung der Phosgenvergiftung hatte nach Versuchen von Ellinger und Lipschitz keinen Erfolg.

Zum Schluß dieses Abschnittes sei auf noch einen Versuch hingewiesen, Phosgen möglichst vor der Einwirkung auf den Organismus, noch in den Luftwegen, zu zerstören. Dies sollte nämlich durch Anreicherung der Luftwege mit Feuchtigkeit geschehen, um so dem Phosgen besonders reiche Gelegenheit zu geben, sich in dem wässerigen Medium zu zersetzen. Diese Vermehrung der Feuchtigkeit erst nach der Vergiftung herbeizuführen, wie etwa durch Inhalationen, schien natürlich zwecklos, und wenn darum auch kaum von praktischem, so war es doch von theoretischem Interesse, ob die vorhergehende stärkere Anfeuchtung der Luftwege Einfluß auf die Vergiftung hatte.

Von diesem Gesichtspunkte ausgehend stellte Gildemeister eine Reihe Versuche mit vorhergehender Einspritzung von Pilocarpin als sekretionssteigerndes Mittel an.

8 Katzen erhalten $^1/_2$ Stunde vor der Phosgenvergiftung subcutan 0,5 mg Pilocarpin pro kg, 8 bleiben zur Kontrolle ohne Vorbehandlung. Wirkung des Alkaloids auf die Sekretionen jedesmal deutlich (starkes Speicheln).

Tabelle III.

Versuch-Nr.	vor- behandelt	un- behandelt	ct	Lebensdauer Tage 0—1	2—3	3	Lungengewicht g pro kg
326	+		1000			+	28,5
326	+		1000	+			32
326	+		1000		+		43
326	+		1000		+		35
326		+	1000		+		33
326		+	1000			+	überlebt
326		+	1000	+			36
326		+	1000	+			22
327		+	1000	+			40
327		+	1000			+	überlebt
327		+	1000			+	11
327		+	1000		+		23
327	+		1000		+		28,5
327	+		1000			+	überlebt
327	+		1000	+			36,5
327	+		1000	+			26

Zusammenstellung der Ergebnisse:

	Anzahl der Tiere	Lebensdauer Tage 0—1	2—3	3	Durchschn. Lungengewicht g pro kg
unbehandelt	8	3	2	3	28
vorbehandelt	8	3	3	2	33

Es ist also nichts von einer günstigen Wirkung der Pilocarpinisierung zu erkennen. —

Zusammenfassung: Auf Grund der experimentellen Analyse der Phosgenvergiftung konnten wir voraussagen, daß eine kausale Therapie im Sinne der Zerstörung des einmal aufgenommenen Phosgens noch vor Entfaltung einer schädigenden Wirkung im Organismus nicht möglich sein wird. In Übereinstimmung damit hat sich in Tierversuchen die Einatmung von Ammoniak mit Alkoholdämpfen sowohl nach einer Vergiftung mit niedriger Phosgenkonzentration (15—25 Minuten nach Beginn des ersten vergiftenden Atemzuges) wie nach Vergiftungen mit höheren Konzentrationen (1 Minute nach der Vergiftung) als gänzlich erfolglos erwiesen.

Dasselbe gilt für Einatmung von Äthylamin.

Endlich hat auch eine stärkere Anfeuchtung der Luftwege, wie sie durch Pilocarpineinspritzung vor der Vergiftung zu erzielen ist, keine irgendwie günstige Wirkung.

B. Verhinderung des Entstehens von Lungenödem durch Abdichtung der Lungenwände gegen den Durchtritt von Blutplasma.

Die Analyse der Phosgenvergiftung hat ergeben, daß die wesentliche Veränderung, von der sich fast alle anderen Krankheitserscheinungen ableiten lassen, in einer Schädigung der Alveolarwand besteht, welche für Flüssigkeit durchlässig wird. Infolgedessen kommt es zum Vollaufen der Lunge mit Blutplasma und zur Erstickung. Es erhebt sich daher die Frage, ob es nicht möglich ist, die gesteigerte Flüssigkeitsdurchlässigkeit der Lungenwände rückgängig zu machen und diese gewissermaßen abzudichten. Diese Idee ist in Wirklichkeit nicht so abenteuerlich, wie sie auf den ersten Blick scheinen könnte.

I. Behandlung mit Kalkpräparaten.

Im Jahre 1896 hat A. Wright[1]), der bekannte Opsoninforscher, mitgeteilt, er könne verschiedene Krankheitszustände, von denen er damals annahm, daß sie auf verzögerter Blutgerinnung beruhten, mit Kalk günstig beeinflussen. Solche Krankheitszustände waren Blutungen, Urticaria, Serumkrankheit, gewisse Ödeme usw. Bekanntlich ist ja der Kalk für das Zustandekommen der Blutgerinnung notwendig.

Die tatsächlichen Beobachtungen von Wright wurden in der Folgezeit bestätigt, wenn auch die Deutung sich als irrtümlich erwies. Wie die Kalkwirkung wahrscheinlich zu erklären ist, ergab sich erst später aus Versuchen, welche Chiari und Januschke[2]) im Wiener pharmakologischen Institut anstellten. Unter anderem machten sie folgenden Versuch:

Von zwei Kaninchen erhält das eine eine Lösung von Calciumchlorid unter die Haut. Darauf wird beiden Tieren in je ein Auge ein Tropfen Senföl gebracht. Bei dem unbehandelten Tier entsteht nach 10 bis 15 Minuten eine heftige entzündliche Schwellung der Bindehaut und der Lider; die Chemosis kann so stark werden, daß die Bindehaut aus der Lidspalte herausdringt. Bei dem mit Kalk vorbehandelten Tier bleibt das Auge dagegen unverändert. Die Schwellung der Bindehaut und die entzündliche Exsudation tritt nicht ein. Erst nach einigen Tagen machen sich die schädlichen Folgen des Senföls am Auge geltend.

Die Kalkwirkung äußert sich auch noch gegenüber verschiedenen anderen entzündlichen Exsudationen. Am stärksten wirkt $CaCl_2$, nächstdem Calciumlaktat. Nach einer einmaligen subcutanen Einspritzung hält die Wirkung 24 Stunden an. Sie ist unabhängig von der gerinnungsfördernden Wirkung der Kalksalze. Zur Erklärung nehmen Chiari und Januschke an, daß der Kalk die Eigenschaft besitzt, Zellgrenzen und Zellmembranen abzudichten und dadurch

[1]) Lancet 1896, I. 153.

[2]) Internationaler Physiologenkongreß Wien 1910 und Schmiedebergs Archiv 65, 120. 1911.

gegen den Durchtritt von entzündlichen Exsudationen widerstandsfähiger zu machen. Sie stützen sich bei dieser Erklärung auf ältere Versuche von C. Herbst[1]), der in kalkfreiem Seewasser die Furchungskugeln befruchteter Seeigeleier in die einzelnen Zellen auseinanderfallen sah und andererseits die isolierten Furchungszellen in kalkreichem Seewasser wieder aneinanderkleben und zu gemeinsamer Entwicklung bringen konnte.

1911 zeigte dann Luithlen[2]), daß man durch Kalk auch experimentell hervorgerufene Entzündungen an der Haut verhindern oder abschwächen kann.

Ferner wies Rosenow[3]) durch Versuche an Kaninchen, denen er Fluorescein unter die Haut spritzte, nach, daß unter dem Einfluß von Kalk die Resorption aus dem Unterhautbindegewebe beträchtlich verzögert wird, und daß der Austritt des Farbstoffes aus den Ciliargefäßen in die Vorderkammer des Auges erheblich erschwert und verlangsamt wird. Es lassen also die Versuche keinen Zweifel, daß tatsächlich durch Kalk Zellmembranen undurchlässiger gemacht werden können.

Die Kalkbehandlung wurde vielfach klinisch erprobt. Sie ist bei allen möglichen Krankheitszuständen, welche mit Anschwellungen und Exsudationen einhergehen, empfohlen worden, z. B. bei Schnupfen, bei Heufieber, bestimmten Hautkrankheiten und anderen. Die Berichte lauten im allgemeinen günstig[4]). Zur Ergänzung muß beigefügt werden, daß sehr große Dosen von Kalksalzen keineswegs ungefährlich sind. Sie lähmen das Atemzentrum und das Herz, haben eine deprimierende Wirkung auf das Zentralnervensystem und bewirken Absinken der Körpertemperatur. Nach Meyer-Gottlieb gehen Tiere nach subcutaner Einspritzung von 0,3—0,4 g $CaCl_2$ per Kilogramm innerhalb einiger Tage an zentraler Lähmung zugrunde. Doch kann nach unseren Erfahrungen von Katzen gelegentlich auch eine Dosis von 0,5 g pro Kilogramm überstanden werden.

Nach diesen experimentellen Ergebnissen erschien es geboten und aussichtsreich, zu versuchen, ob die Bildung des Lungenexsudates bei der Phosgenvergiftung nicht auch durch Kalk eingeschränkt werden könnte, und ob sich auf diese Weise nicht eine Heilwirkung erzielen lasse.

Zunächst wurden Versuche angestellt, in denen je 2 Tiere gleichzeitig und gleich lange mit Phosgen vergiftet wurden, von denen das eine eine Viertelstunde vorher eine subcutane Einspritzung einer Chlorcalciumlösung bekommen hatte.

[1]) Archiv für Entwicklungsmechanik 9, 424.

[2]) Wien. klin. Wochenschr. 1911, Nr. 20.

[3]) Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 4, 427. 1916.

[4]) Vergl. Übersichtsreferate von von den Velden, Therap. Monatshefte. 27, 685, 1913 und Kayser, Berl. klin. Wochenschr. 50, 2289. 1913.

Unter Chlorcalciumlösungen werden hier und im folgenden Lösungen des wasserhaltigen Salzes ($CaCl_2 + 6 H_2O$) mit dem Molekulargewicht 219 verstanden. Dieses enthält 18,2% Ca.

Den Erfolg dieser Kalk**vor**behandlung veranschaulicht Abb. 2, welche mit Kurven unbehandelter Tiere (s. z. B. in exp. Pathol., Abb. 7 und 8, S. 67 und Abb. 21 und 22, S. 115) verglichen werden muß.

Das Tier hatte $^1/_4$ Stunde vor der Vergiftung 0,17 $CaCl_2$ pro kg subcutan erhalten und bekam nach 6 Stunden noch einmal dieselbe Dosis. Der Erfolg war, daß die Atmung während des Versuches nicht über 45 pro Minute stieg, daß nur ganz vorübergehend — 1 Stunde nach der Vergiftung — mittlere Dyspnöe auftrat, daß schon am Nachmittag die Dyspnöe

Abb. 2. Vers. 28 c. 2,9 kg. 0,17 $CaCl_2$ subcut. pro kg vorher. *Hb* = Haemoglobin (Fleischl.); *R* = Respiration pro Min.; *T* = Temperatur.

wieder schwand und während des ganzen folgenden Tages nicht wieder auftrat. Die Körpertemperatur sank im Gegensatz zu den unbehandelten Tieren fast gar nicht, der niedrigste Wert war 38°. Es trat eine Bluteindickung ein, welche ihr Maximum am folgenden Tage erreichte, um dann langsam in den nächsten Tagen zur Norm abzusinken. Geringe Spuren Eiweiß traten am zweiten Tage im Harn auf. Das gleichzeitig vergiftete Kontrolltier starb noch am Abend des Versuchstages.

Über die Gesamtzahl der angestellten Versuche mit prophylaktischer Kalkbehandlung unterrichtet nachstehende Tabelle:

Tabelle IV.

Erfolge der prophylaktischen Kalkbehandlung.

A. Dosen über 0,21 $CaCl_2 + 6$ aq pro kg.

Versuchs-Nr.	Phosgendosis ct	Unbehandeltes Tier	Kalkdosis	Behandeltes Tier
15	1252	tot	0,26 g	tot
21	715	tot	0,34 g	tot
23	702	tot	0,255 g	tot

B. Dosen bis 0,21 $CaCl_2 + 6$ aq pro kg.

Versuchs-Nr.	Phosgendosis ct	Unbehandeltes Tier	Kalkdosis	Behandeltes Tier
10	607	tot	0,2 g	leichtkrank
14	850	krank	0,2 g	leichtkrank
16	600	schwerkrank	2 × 0,21 g	leichtkrank
18	700	tot	2 × 0,19 g	leichtkrank
22	695	tot	2 × 0,167 g	leichtkrank
25	858	I. tot II. überlebt	0,167 g	Spättod nach 60 Stunden.

Unter A. sieht man, daß Vorbehandlung mit Kalkdosen über 0,21 pro Kilogramm keinen günstigen Erfolg hat, weil diese Dosis offenbar dem toxischen Werte zu nahe liegt. Dagegen sieht man unter B, daß Dosen unterhalb 0,21 pro Kilogramm in allen 6 Versuchen einen deutlichen Erfolg ausübten. In den ersten 5 Fällen waren die behandelten Tiere leichtkrank, während die unbehandelten schwer erkrankten oder starben. In dem letzten Versuch blieb von den zwei unbehandelten Tieren eines am Leben. Das mit Kalk vorbehandelte Tier starb nach 60 Stunden, was bei den unbehandelten Katzen in dieser Versuchsreihe nicht vorgekommen ist. Wie oben erwähnt, starben die unbehandelten Tiere alle innerhalb der ersten 36 Stunden. In dem letzten Falle hat also der Kalk lebensverlängernd gewirkt.

Diese Versuche zeigten also, daß die prophylaktische Kalkbehandlung einen zweifellos günstigen Einfluß auf die Phosgenvergiftung besitzt, daß die Kalkdosen eine gewisse obere Grenze nicht überschreiten dürfen, und daß eine Dosis von 0,167 g pro Kilogramm bereits einen Erfolg ausübt. Diese Dosis wurde daher für alle späteren Versuche gewählt.

Eine Therapie der Phosgenvergiftung, welche praktische Anwendung finden soll, muß natürlich nicht nur prophylaktisch, sondern auch nach Eintritt der Vergiftung noch wirksam sein. Daher wurden weitere Versuche mit Nachbehandlung mit Kalk angestellt. Über dieselbe unterrichten nachstehende Tabellen V und VI.

Zunächst wurden 2 Versuche (23 und 25) angestellt, in denen je 5 Tiere der Kalkbehandlung unterworfen wurden. Das erste erhielt den Kalk vorher, das zweite direkt nach der Vergiftung, das dritte

Tabelle V. Erfolge der therapeutischen Kalkbehandlung.
Subcutane Kalkeinspritzung. Versuch 23. 702 ct.

Unbehandeltes Tier. tot

$CaCl_2 + aq$	(10%)	vorher	0,255 pro kg	2 ×	tot (zu hohe Kalkdose)
$CaCl_2 + aq$	(10%)	sofort nachher	0,21 „ kg	2 ×	lebt
$CaCl_2 + aq$	(10%)	nach $^1/_2{}^h$	0,18 „ kg	2 ×	tot
$CaCl_2 + aq$	(10%)	nach 1^h	0,19 „ kg	2 ×	lebt
$CaCl_2 + aq$	(10%)	nach 2^h	0,20 „ kg	2 ×	lebt

Versuch 25. 858 ct.

Unbehandeltes Tier I				tot
„ „ II.				schwerkrank, überlebt
$CaCl_2$ + aq	(5%)	vorher	0,167 pro kg 2 ×	Spättod nach 60^h
$CaCl_2$ + aq	(5%)	sofort nachher	0,167 „ kg 2 ×	Spättod nach 60^h
$CaCl_2$ + aq	(5%)	nach $^1/_2{}^h$	0,167 „ kg 2 ×	tot
$CaCl_2$ + aq	(5%)	nach 1^h	0,167 „ kg 2 ×	Spättod nach 72^h
$CaCl_2$ + aq	(5%)	nach 2^h	0,167 „ kg 2 ×	Spättod nach 54^h

nach einer halben Stunde, das vierte nach einer, das fünfte nach 2 Stunden. In Versuch 23 starb das vorbehandelte Tier infolge zu hoher Kalkdosis. Von den 4 nachbehandelten Tieren blieben 3 am Leben. In Versuch 25 starb von den nachbehandelten Tieren eins, während bei dreien der Kalk lebensverlängernd wirkte (Spättod nach 54 bis 72 Stunden). Diese Versuche zeigten, daß auch nach der Vergiftung die Kalkbehandlung einen deutlichen Erfolg ausübt, und daß es interessanterweise keinen Unterschied macht, ob man die Einspritzung direkt nachher oder nach $^1/_2$—2 Stunden vornimmt. Es ist das auch gut verständlich, weil der Kalk ja nicht die Schädigung der Lunge durch Phosgen verhindern kann, sondern nur den Durchtritt von Flüssigkeit durch die geschädigte Lunge hindurch verringern soll. Dieser Flüssigkeitsdurchtritt erfolgt aber allmählich im Laufe von Stunden.

Auf Grund dieser Versuche wurden dann in den weiteren Experimenten der Kalk — in 5 proz. Lösung — stets eine halbe Stunde nach der Vergiftung eingespritzt.

Tabelle VI.

Phosgendosis ct	Kontrollen		Mortalität binnen 36^h	Kalkbehandelte Tiere. 0,167 $CaCl_2$ pro kg $^1/_2{}^h$ nach der Vergiftung				
	lebt	tot binnen 36^h		lebt	tot b. 36^h	Spättod	Mortalität binnen 36^h	Gesamtmortalität
702	—	1		3	1	—		
858	1	1		—	1	3		
714	—	4		1	1	1 (Kalk)		
729	1	2		2	1	—		
762	—	3		1	2	—		
940	1	2		1	1	1		
Summe	3	13	80%	8	7	5	35%	60%

Die Tabelle ergibt nun folgendes Gesamtergebnis: Von 16 unbehandelten Tieren starben 13, d. i. 80% und 3 blieben am Leben, d. i. 20%. Im Gegensatz dazu starben von 20 nach der Vergiftung mit Kalk behandelten Tieren innerhalb der ersten 36 Stunden nur 7, d. i. 35%. Ein Tier starb infolge von Kalkvergiftung — Überdosierung —, d. i.

5%, bei 4, d. i. 20%, wirkte der Kalk lebensverlängernd: Spättod. 8 Tiere blieben dauernd am Leben, d. i. 40%. Im ganzen war bei 65% der Tiere ein Erfolg der Kalkbehandlung sichtbar. Das Endresultat der Versuchsreihe war, daß durch die Kalkbehandlung die Zahl der Überlebenden von 20% auf 40% erhöht wurde.

Als Ursache des Spättodes kam folgendes zur Beobachtung:

1. Kalktod durch Überdosierung. Das betreffende Tier erhielt an 4 aufeinanderfolgenden Tagen 0,167 g $CaCl_2$ pro kg, im ganzen 0,67 g. Es starb unmittelbar im Anschluß an die letzte Kalkeinspritzung ohne Cyanose und bei einem Lungengewicht von nur 15 g pro kg. Derartige Überdosierung ist vermeidbar und kam bei den späteren Versuchen nicht mehr vor.

2. Andere Tiere zeigten die Folgen von Lungenruptur, den Übertritt von Lungenflüssigkeit in die Pleurahöhle ohne Pleuritis und das Auftreten eines sehr massigen Emphysems des Mediastinums, das sich nach hinten bis hinter Speiseröhre und Aorta, nach vorn bis vor den Herzbeutel und die Thymus, nach oben bis in die Scheide der Jugularvenen erstreckte.

3. In anderen Fällen fand sich das für die Phosgenvergiftung typische Sektionsbild mit hochgradiger Exsudation und Vergrößerung der Lunge. Durch die Kalkbehandlung ist dann nur eine Verzögerung des Krankheitsprozesses bewirkt worden.

Diejenigen Tiere, bei denen die Kalktherapie versagte, und die infolgedessen innerhalb der ersten 36 Stunden zugrunde gingen, hatten natürlich bei der Sektion annähernd dieselbe starke Zunahme des Lungengewichtes wie die unbehandelten Tiere, im Mittel 21,5 g pro Kilogramm bei Kalktieren, 23,2 g pro Kilogramm bei unbehandelten Tieren. Denn der Tod tritt ja gerade wegen dieses Exsudats in den Lungen ein. Auffallend war aber, daß auch der Flüssigkeitsverlust des Blutes gemessen an der Zunahme der Hämoglobinwerte bei den Kalktieren im Durchschnitt nicht geringer war — 23,3 g pro Kilogramm — als bei unbehandelten Tieren — im Durchschnitt 21 g pro Kilogramm. Es ist möglich, daß dieses darauf beruht, daß durch die Kalkbehandlung auch die Capillarwände des Körperkreislaufes abgedichtet werden und daher der Übertritt von Gewebswasser ins Blut erschwert ist. Wie dem auch sei, als praktisch wichtige Folgerung ergibt sich, daß, wenn die Kalkbehandlung in praxi ausgeübt werden sollte, stets daneben die Bluteindickung noch gesondert bekämpft werden muß.

Zusammenfassend läßt sich über diese Versuche mit Kalktherapie folgendes sagen: Sie ist keine absolut sichere Therapie, was ja auch nicht wunderbar ist, da der Kalk nicht die schädliche Wirkung des Phosgens auf die Alveolarwand beseitigt. Fer er wirkt sie im Tierversuch nur innerhalb des Bereichs von Giftdosen, die auch gelegentlich ohne Behandlung überlebt werden. Innerhalb dieses Bereichs gelingt es aber, durch Kalkbehandlung die Zahl der Überlebenden von 20 auf 40% zu erhöhen, und im ganzen ist in 65% der Fälle eine Wirkung der Kalktherapie zu sehen.

Dieses Ergebnis erschien ausgesprochen genug, um sich die Frage vorzulegen, ob auch am Menschen mit der Kalktherapie Erfolge zu erzielen seien. Dazu ist es nötig, die Schädigungen, welche durch Kalkinjektionen hervorgerufen werden können, nach Möglichkeit zu vermeiden. Die Gefahren der allgemeinen Kalkvergiftung durch Überdosierung sind bei vorsichtigem Ausprobieren der erträglichen Dosis nicht zu fürchten. Schlimmer sind dagegen die Lokalwirkungen der Einspritzung. Es treten nämlich an der Injektionsstelle bei Katzen sehr starke Reizerscheinungen auf.

Selbst nach vollkommen steriler Injektion 5 proz. Lösungen von $CaCl_2$ findet man starke Rötung, sulziges Ödem, nach einigen Tagen häufig Absceßbildung und nach längerer Zeit Hautnekrosen an der Injektionsstelle, nach denen sich sehr langsam heilende Geschwüre bilden. Auch beim Menschen sind von Wright u. a. derartige örtliche Reizerscheinungen nach 5 proz. Kalklösungen gesehen worden. Die Kalktherapie ist daher in dieser Form beim Menschen nicht anzuwenden, und man muß sich fragen, ob man die nötigen Kalkmengen nicht in anderer Weise einverleiben kann.

Per os können große Mengen von Kalksalzen eingenommen werden. Die Wirkung tritt aber langsam und erst nach Tagen ein. Leo[1]) fand, daß 100 ccm 1—2% Lösung von $CaCl_2$ auf leerem Magen gut vertragen werden. Saxl empfiehlt 5 proz. Lösungen mit Syrup versetzt und gibt bis zu 6 g $CaCl_2$ pro Tag. Blühdorn[2]) gab bei kleinen Kindern bis zu 15 g $CaCl_2 + 6\,H_2O$ pro Tag; von Calciumlaktat werden 3 g für die Einzelgabe, 10—14 g für die Tagesgabe in Lösungen empfohlen.

Zur Behandlung der Phosgenvergiftung kommt die Einführung von Kalk per os nicht in Frage, da der Erfolg zu langsam eintritt. Bei einer Erkrankung, welche wie diese Vergiftung in wenigen Stunden bis zu tödlicher Schwere sich verschlimmern kann, können nur Heilmittel Erfolg versprechen, die sofort wirken. Die Darreichung per os könnte beim Menschen nur für die vorbeugende Anwendung in Betracht kommen. Von einer solchen kann man in Einzelfällen Gebrauch machen.

Leider ist auch die intravenöse Einspritzung von Kalksalzen nicht allgemein verwendbar. Nach Tierversuchen ist sie nicht ungefährlich. Wird die Einspritzung zu schnell vorgenommen, so gehen die Tiere an Herz- und Atemstillstand zugrunde.

Nach Hassan Dschalalian[3]) ist intravenöse Einspritzung von 0,1 $CaCl_2$ pro kg unschädlich, nach Haffner[4]) ruft bereits 3 ccm 3,4% $CaCl_2$ d. i. 0,04 pro kg in einer halben Minute injiziert, Blutdrucksenkung und Atemerregung hervor; 5 ccm dieser Lösung (= 0,07 pro kg), ebenfalls so schnell eingespritzt, bewirken sofortigen Herz- und Atemstillstand, während 20 ccm derselben Lösung (= 0,29 pro kg) langsam innerhalb von 20 Minuten infundiert nur geringe Blutdrucksenkung ohne Atemveränderung veranlaßten. Bei einem anderen Tier führten

[1]) Dtsch. med. Wochenschr. 1911, S. 5.
[2]) Monatsschr. f. Kinderheilk. 12, Originale 185. 1914.
[3]) Dissertation München 1913.
[4]) Archives int. de Pharmacodynamie 23, 37. 1913.

5 ccm $5^1/_2$% $CaCl_2$-Lösung (= 0,12 pro kg) in einer Minute injiziert zum Herztod. — Gros hat in bisher nicht veröffentlichten Versuchen diese Angaben bestätigt. Auch er fand bei schneller Injektion 0,11 g $CaCl_2$ pro kg Kaninchen bereits tödlich, während bei langsamer Einspritzung (7—16 Minuten) einer 2,2 und 4,4 proz. Lösung bis 0,33 g pro kg vertragen wurden. — Weitere zahlreiche Versuche von Gros am Froschherzen, wobei auch die stärkste Kalkwirkung durch Auswaschen mit Ringerlösung wieder behoben werden kann, sind ein neuer Beweis, daß langsame Injektion auch großer Kalkdosen keine Schädigung zur Folge hat. Nach Gros ist dadurch ein Weg gegeben, intravenöse Kalkinjektionen vollständig (?) gefahrlos zu gestalten, nämlich in der Weise, daß die gewünschte Kalkmenge dem Körper durch fraktionierte Injektion zugeführt wird. Hierbei muß die Größe der Einzelinjektion so gewählt werden, daß sie auch bei schneller Injektion keine Schädigung hervorbringen kann.

Des weiteren hat Gros versucht, unter Zugrundelegung des bekannten, in schwachen Lösungen leicht nachweisbaren Antagonismus von Kalium gegen Calcium die Giftigkeit intravenöser Kalkeinspritzungen durch gleichzeitige Kaliumgaben zu vermindern. — Indessen ist in den hier zur Anwendung kommenden stärkeren Konzentrationen von $CaCl_2$ (0,2%) nichts von einer günstigen Wirkung von Kaliumzusätzen zu sehen. Im Gegenteil es scheint sogar, als ob „die toxische Wirkung mäßiger Calciumdosen auf das Herz bei Anwesenheit einer den normalen Gehalt der Ringerflüssigkeit überschreitenden Menge von Kalium früher hervortritt."

Über intravenöse Einspritzungen beim Menschen liegen nur spärliche Angaben vor. Von den Velden[1]) injizierte einmal 5 ccm 1 proz. $CaCl_2$, Kawakami[2]) injizierte 1—2 mal täglich 5—30 ccm 1 proz. $CaCl_2$ und sah außer Kopfschmerzen keine Beschwerden eintreten. Die größten Dosen haben bisher Bruhl und Buc[3]) bei Tuberkulösen eingespritzt: 20—100 ccm 3 proz. $CaCl_2$, d. h. bis zu 3 g im Tage; danach soll nur manchmal Übelkeit, aber sonst keine Schädigung eingetreten sein. Nach Beobachtung an der Klinik von F. von Müller in München sind aber intravenöse Kalkeinspritzungen beim Menschen auch bei vorsichtiger Ausführung gefährlich; nach 3 ccm 20 proz. Calciumlaktat, langsam eingespritzt, trat ein bedrohlicher Kollaps mit kleinem Puls und hochgradigem Schwächegefühl auf.

Auch die intramuskuläre Injektion 5 proz. Lösungen von $CaCl_2$ ist untunlich. Bei Tieren sahen wir nach der Einspritzung in die Muskulatur der Hinterbeine Trübung der Muskeln und Parese durch Lähmung des Ischiadicus eintreten. Die Muskeln fanden sich danach diffus blutig infiltriert, teilweise nekrotisch, in einigen Fällen wurden sogar sehr große Abscesse im Muskel gebildet.

Versuche, das Calciumchlorid durch Calcium-Saccharat zu ersetzen, führten auch zu keinem besseren Ergebnis. Lösungen dieses Salzes reagieren deutlich alkalisch gegen Lackmus und Phenolphthalein. Die Einspritzung ist schmerzhaft. Nach der Injektion in die Muskulatur des Gesäßes lahmten die Tiere. Die Hinterpfoten zeigten verminderte oder aufgehobene Empfindlichkeit. Bei der Sektion fand sich die Muskulatur getrübt und teilweise blutig infiltriert, der Ischiadicus porzellanartig verändert.

---

[1]) Therap. Monatshefte 1913, 685.
[2]) Tokio med. Wochenschr. 1913, 2572.
[3]) Société de Biologie 74, 880. 1913.

Müller und Saxl[1]) haben, um die Reizwirkung der 5 proz. Lösung von $CaCl_2$ zu vermindern, einen Zusatz von 10% Gelatine vorgeschlagen und berichten über günstige Erfolge. Wir sahen nach Einspritzung dieser Lösung blutige Infiltrationen unter der Haut und blutige Durchtränkung und Trübung der umliegenden Muskulatur. Nach Einspritzung in die Muskeln fanden sich dieselben Reizwirkungen wie ohne Gelatine. Beim Menschen sahen Müller und Saxl selbst 12 Stunden lang Schmerzen und manchmal Infiltrationen auftreten. Auch Fieber bis zu 38° wurde beobachtet. Gelatinezusatz wirkt also nicht schützend.

Es blieb also nichts übrig, als die Kalklösungen stärker zu verdünnen und dadurch die injizierte Flüssigkeitsmenge beträchtlich zu erhöhen. Bei Katzen besitzen 2 proz. Lösungen noch deutliche Reizwirkung. Erst 1 proz. Lösungen sind bei subcutaner Injektion meist reizlos, auch wenn man größere Mengen — bis zu 15 ccm pro Kilogramm — einspritzt. Die Injektionsstellen waren entweder vollständig reizlos oder zeigten höchstens kleine unbedeutende sulzige Infiltrationen oder Hauthyperämie. Nur einmal war ein kleines, gelblich-eitriges Infiltrat zu sehen. Im Vergleich mit der heftig reizenden nekrotisierenden Wirkung 5 proz. Lösungen ist diese inkonstante Reizung als eine sehr geringe anzusehen.

Im Gegensatz zu Katzen sind Mäuse empfindlicher. Von 6 Mäusen bekamen nach Einspritzung von 1/2 ccm 1 proz. Lösung 3 Tiere Abscesse, 3 andere sulzige Infiltrate. Dieser letztere Befund steht im Gegensatz zu Emmerich und Löw, nach deren Angaben Mäuse 1 proz. Lösungen vertragen sollen.

Beim Menschen lagen bisher nur wenige Erfahrungen mit verdünnten Kalklösungen vor. Leo hat 1 ccm 2 1/2 proz. $CaCl_2$ subcutan ohne lokale und allgemeine Schädigungen eingespritzt, sonst scheinen keine praktischen Erfahrungen hierüber vorgelegen zu haben. Meyer-Gottlieb raten, nur 1—2 proz. Lösungen einzuspritzen.

Nach Versuchen an Katzen muß man jedenfalls 1 proz. als Grenzwert für subcutane Injektion bezeichnen.

Es war nun zunächst nötig, im Tierversuch festzustellen, ob sich mit so verdünnten Kalklösungen bei der experimentellen Phosgenvergiftung noch derselbe günstige Erfolg erzielen läßt wie mit der konzentrierteren Lösung. Das Ergebnis dieser Tierversuche war folgendes:

In einer Versuchsreihe von zwei Versuchen wurden je 6 Tiere gleichzeitig mit der gleichen Phosgenmenge vergiftet, und davon je 3 Tiere der Kalkbehandlung unterworfen. Eine halbe Stunde nach der Vergiftung erhielten die Tiere 0,167 g $CaCl_2$ pro kg in 1,1 proz. Lösung. 3 Tiere davon erhielten nur diese eine Injektion; ein Tier erhielt am Abend des gleichen Tages noch einmal dieselbe Dosis, ein zweites Tier am folgenden Tage die halbe Dosis, ein drittes Tier am übernächsten Tage die halbe Dosis. Der Erfolg dieser Form der Kalkbehandlung war negativ, wie nachstehende Zusammenstellung zeigt:

Normalversuche		Kalkversuche	
tot	3	tot	3
Spättod	1	Spättod	3
überleben	2		

[1]) Therap. Monatshefte 1912, 777.

Die nächstliegende Erklärung für den negativen Ausfall dieser Versuche im Gegensatz zu dem Erfolg der früheren Einspritzungen konzentrierter Kalklösungen war, daß die verwendeten Kalkdosen zu klein waren. Daß das tatsächlich der Fall ist, zeigt das Ergebnis der zweiten Versuchsreihe, welche aus 8 Versuchen besteht. In jedem dieser Versuche wurden wieder 6 Tiere gleichzeitig mit der gleichen Phosgenmenge vergiftet, 3 davon erhielten $1/2$ Stunde nach der Vergiftung 15 ccm pro Kilogramm einer 0,9proz. Lösung von $CaCl_2$ und $6\ H_2O = 0{,}135$ pro Kilogramm. Am Nachmittage des Versuchstages und am Morgen und Nachmittage des folgenden Tages erhielten sie dann noch einmal je eine halbe Dosis, also 0,0675 pro Kilogramm $CaCl_2 + 6\ H_2O$. Im ganzen wurden pro Kilogramm 0,3375 g an 2 Tagen in 37,5 ccm Flüssigkeit eingespritzt.

Den Erfolg dieser Dosierung ersieht man aus nachstehender Übersicht (Tab. VII):

Tabelle VII.

Versuche mit subcutaner Einspritzung 1% $CaCl_2$-Lösungen.

	Kontrollen			Kalkbehandelte Tiere		
	lebt	tot	Mortalität	lebt	tot	Mortalität
	0	3	100%	2	1	33%
	0	3	100%	0	3	100%
	0	3	100%	2	1	33%
	0	3	100%	2	1	33%
	1	2	66%	3	0	0%
	1	2	66%	1	2	66%
	1	2	66%	0	3	100%
	0	3	100%	1	2	66%
Summe:	3	21	88%	11	13	55%

Wie man sieht, erwies sich also die Behandlung mit verdünnten Kalklösungen in der angewendeten Dosierung als wirksam, die direkte Mortalität wurde von 88 auf 55% herabgesetzt, die Zahl der Überlebenden von 12 auf 45% erhöht. Auch in dieser neuen Versuchsreihe stellte sich dasselbe wie in den früheren Experimenten mit konzentrierter Kalklösung heraus, daß es sich nicht um eine absolut sichere Therapie handelt, und daß diese nur bei nicht zu schwerer Phosgenvergiftung wirksam ist. Wichtig ist, daß die Dosierung nicht zu klein genommen werden darf, und daß die Behandlung wenigstens im Tierversuch sich auf die 2 der Vergiftung folgenden Tage zu erstrecken hat.

Überträgt man die im Tierversuch als wirksam befundene Dosierung (15 ccm pro Kilogramm 0,9 bis 1% $CaCl_2 + 6\ H_2O$) auf einen Menschen

von 60 kg, so ergibt sich, daß man sobald als möglich nach der Gasvergiftung 900 ccm einer 0,9—1 proz. Lösung krystallisiertes Calciumchlorid subcutan einspritzen und nach 12, 24 und 36 Stunden noch jedesmal die Hälfte dieser Dosis, also im ganzen $2^1/_4$ l, injizieren müßte. Es ist das eine Flüssigkeitsmenge, welche erfahrungsgemäß bei Verblutungen ohne Schaden eingespritzt werden kann.

Bevor man jedoch im gegebenen Fall zur Anwendung dieses Verfahrens beim Menschen gehen dürfte, erschien es notwendig, durch sorgfältige klinische Beobachtung die Unschädlichkeit festzustellen. Geheimrat Prof. Friedrich von Müller in München übernahm es, an seiner Klinik zu untersuchen:

1. Welche Konzentrationen von $CaCl_2$ vom Menschen subcutan vertragen werden,
   a) ohne Reizerscheinungen zu machen,
   b) ohne stärkere Reizerscheinungen zu machen, welche die schnelle Wiederherstellung der Arbeitsfähigkeit beeinträchtigen würden.

2. Ob große $CaCl_2$-Dosen beim Menschen Vergiftungserscheinungen hervorrufen.

Aus dem Bericht Prof. von Müllers über das Ergebnis dieser Versuche (Februar 1917) sei folgendes entnommen:

Es galt zu ermitteln, ob beim Menschen Calciumsalze in so großer Dosis, wie sie in den obengenannten Experimenten erforderlich erscheinen, einverleibt werden können.

Solche Versuche wurden auf der 2. med. Klinik in München auf meine Veranlassung und unter meiner Kontrolle durch den Assistenzarzt Herrn Dr. Jansen ausgeführt, und zwar wurden verschiedene Kalkpräparate herangezogen, nämlich Calciumsaccharat, Calciumlactat und Calciumchlorid.

Die Darreichung durch den Mund wurde deswegen nicht gewählt, weil es dabei unsicher bleibt, wieviel von dem in den Magen aufgenommenen Calciumpräparat vom Darm resorbiert wird.

Die intravenöse Einspritzung von Kalkpräparaten, auch in kleinen Dosen, wurde nach wenigen Versuchen alsbald wieder aufgegeben, weil die direkt in die Blutbahn eingespritzten Kalksalze eine gefährliche Einwirkung auf Herz und Zirkulationsapparat ausüben. Es wurde dadurch ein bedrohlicher Kollaps beobachtet, der nur durch Anwendung starker Mittel überwunden werden konnte. Da mir auch von anderer Seite mitgeteilt wurde, daß nach intravenöser Einspritzung von kleinen Kalksalzdosen gefährliche Giftwirkungen auf das Herz eintraten, dürfte die direkte Einspritzung von Kalksalzen in die Blutbahn therapeutisch nicht in Betracht kommen.

Dagegen ließ die Einspritzung von Kalksalzen in das Unterhautzellgewebe und in die Muskulatur so geringe unangenehme Folgen erkennen, daß es sich ohne jede Gefahr ermöglichen ließ, auf diesem Wege dem Organismus innerhalb kurzer Zeit große Kalkmengen einzuverleiben.

Mit Calciumsaccharat wurden größere Reihen von subcutanen und intramuskulären Einspritzungen gemacht, die ohne irgendwelchen Nachteil ertragen wurden und bei manchen pathologischen Zuständen einen therapeutischen Effekt gehabt zu haben scheinen. Doch ist es mit diesem Präparat bisher noch nicht

gelungen, größere Gesamtmengen von Kalk einzuverleiben und die Versuche können noch nicht als abgeschlossen gelten.

Dagegen hat es sich als möglich erwiesen, Chlorcalcium und Calciumlactat in ähnlichen Mengen einzuspritzen, wie dies von Herrn Magnus auf Grund seiner Experimente als notwendig verlangt wird.

2 proz. sterile Lösungen können in kleineren Dosen zu 10 und 20 ccm eingespritzt werden, ohne lokale Entzündungen und Schmerzen hervorzurufen. Größere Mengen 2 proz. Lösung verursachten jedoch schmerzhafte Infiltrate mit Rötung der Haut. In einem Falle hinterließ die subcutane Infusion von 400 ccm einer 2 proz. Lösung von Calciumchlorid ein recht schmerzhaftes Infiltrat an der Einspritzungsstelle, und dieses Infiltrat verschwand erst nach 3 Wochen wieder vollständig.

Infusionen einer 1 proz. Auflösung von Chlorcalcium in physiologischer Kochsalzlösung wurde an einer Reihe von Patienten in steigenden Mengen von 100, 250, 400, 500, 600, 700 und 800 ccm ausgeführt und zwar in der Weise, daß die gewärmte und sterilisierte Lösung in einen Zylinder gefüllt wurde, der in einem Stativ etwa 1 m über der Injektionsstelle eingespannt und mit Gummischlauch armiert war. Der letztere war durch eine Gabel verzweigt, so daß eine gleichmäßige Infusion gleichzeitig an zwei Stellen erfolgen konnte. Die Nadeln, welche an den Enden der Gummischläuche angebracht waren, wurden beiderseits in der Pectoralisgegend oder an der Außenseite beider Oberschenkel oberhalb der Fascie eingestochen. Es hatte sich herausgestellt, daß die subcutanen Einspritzungen besser vertragen wurden, als die intramuskulären. Die Infusion ist schmerzlos. Nach Verlauf von 1—2 Stunden traten Schmerzen an den Infusionsstellen auf, diese Schmerzen waren aber anscheinend nicht sehr hochgradig, einfach ziehender Art. Bei den Infusionen in die Oberschenkel erwies sich auch die Bewegung als schmerzhaft erschwert. Die Injektionsstellen waren stets in mäßigem Grade druckschmerzhaft. In einzelnen Fällen kam es zu leichten Infiltrationen und zu einer schwachen Rötung des betreffenden Hautbezirkes. Der Grad der Schmerzen ging parallel der Menge der eingespritzten Flüssigkeit, und deshalb wurde die Einspritzung größerer Mengen, also von zusammen 6—800 ccm an vier verschiedenen Körperstellen gleichzeitig ausgeführt. Entsprechend der Verteilung dieser Flüssigkeitsmengen waren dann auch die Beschwerden an den Injektionsstellen geringer.

Abgesehen von den lokalen Schmerzen waren nachteilige Wirkungen auch bei diesen großen Dosen niemals zu konstatieren, insbesondere machte sich in keinem Falle toxische Einwirkung auf das Herz und das Gefäßsystem geltend. Die Calciumeinspritzungen müssen also zum mindesten bis zu einer Dosis von 8 g auf einmal als ungefährlich und nicht toxisch bezeichnet werden.

Die Untersuchungen von Herrn R. Magnus gehen von dem Gedanken aus, daß durch das Calcium eine Verminderung oder Aufhebung der Entzündungserscheinungen bewirkt werden möchte. Um diese Hypothese zu prüfen, wurden die erwähnten Calciumeinspritzungen in 7 Fällen bei Erysipel und Pneumonie vorgenommen, weil man dabei erwarten durfte, die Hemmung oder das Fortschreiten des empfindlichen Prozesses mit dem Auge oder dem Ohr verfolgen zu können. Es waren zum Teil sehr schwerkranke Patienten. Einer von ihnen ist gestorben, und die Sektion ergab eine offenbar vom Ohr ausgehende Sepsis mit embolischer Pneumonie und multipler Absceßbildung in der Lunge. Daß die Kalkeinspritzungen in diesem Falle das Leiden nicht aufhalten konnten, lag auf der Hand. Jedenfalls war aber durch die Kalkeinspritzung kein Schaden erzeugt worden, und der Tod erfolgte erst 14 Tage nach der einmaligen Infusion.

Die übrigen Fälle sind zur Zeit sämtlich genesen, obwohl darunter zwei Erysipele älterer Leute und eine Staphylokokkenpneumonie einer alten Frau sich

befand, bei denen die Krankheit sehr schwer und so lebensgefährlich erschien, daß man nur mit einigem Bedenken an die Kalkeinspritzungen heranging. Es mag ein Zufall sein, daß in allen Fällen von Erysipel vom Einspritzungstage ab ein Fortschreiten des Entzündungsprozesses in der Haut nicht mehr zu beobachten war, und es wird einer größeren Erfahrung bedürfen, um zu entscheiden, ob die Calciumeinspritzungen auf das Fortschreiten einer erysipelatösen Entzündung hemmend einwirken. Jedenfalls aber ist erwiesen, daß die Calciumeinspritzungen in den erwähnten hohen Dosen das Leben schwerkranker, fiebernder Individuen nicht bedrohen.

Auffallend war, daß in zwei Fällen, nämlich bei der Pneumonie jener alten Frau und dem schweren Kopferysipel eines Mannes von 54 Jahren an einer der Injektionsstellen eine Abscedierung eintrat, die inzidiert werden mußte. Bei dem Erysipelkranken konnten aus dem Absceß an der Außenseite des Oberschenkels Streptokokken gezüchtet werden, bei der alten Pneumonikerin Staphylokokken. Eine Infektion durch die Einspritzung erscheint ausgeschlossen, vielmehr mußte angenommen werden, daß es sich um sogenannte Fixationsabscesse gehandelt hat, die unter Umständen bei einer allgemeinen Bacteriämie günstig einwirken können. Beide Patienten sind in voller Rekonvaleszenz. Die Versuche werden bei entzündlichen Affektionen verschiedener Art weiter fortgesetzt werden, und es soll versucht werden, die Gesamtdosis des injizierten Calciumsalzes bis auf die von Magnus erforderte Höhe von 10 g = 1 l der 1 proz. Lösung zu steigern.

Zusammenfassend läßt sich sagen: Calciumchlorid, gelöst in physiologischer Kochsalzlösung in 1 proz. Konzentration, läßt sich bis zur Gesamtmenge von 800 ccm ohne jede Schädigung des Allgemeinbefindens subcutan infundieren, lokale Erscheinungen von Infiltrat oder Ödem oder Rötung der Haut, verbunden mit mäßigen Schmerzen kommen vor, sind aber meist nach wenigen Tagen wieder verschwunden. Absceßbildung wird hin und wieder beobachtet, wenn eine allgemeine schwere Infektion zugrunde liegt. Zur Vermeidung der lokalen Störungen ist es empfehlenswert, die Injektionen auf mehrere Körperstellen zu verteilen, am geeignetsten erweist sich die Pectoralisgegend.

Im Anschluß an die oben geschilderten Tierexperimente und dieses Gutachten über klinische Erfahrungen ist dann vielfach versucht worden, die Einspritzung verdünnter Lösungen von Chlorcalcium auch zur Behandlung der Gaserkrankung des Menschen zu verwenden. Die Urteile hierüber sind widersprechend.

Allgemeinvergiftungen durch Anwendung des Kalkes scheinen nicht vorgekommen zu sein, dagegen machten sich in einer Reihe von Fällen Lokalreaktionen bemerkbar, die sich als Schmerzen und Infiltrationen, in Ausnahmefällen auch als Hautnekrosen äußerten. Dies hielt einen Teil der behandelnden Ärzte von der weiteren Anwendung des Verfahrens zurück. — Über die Heilwirkung bei der Gaserkrankung des Menschen ist ein abschließendes Urteil nicht möglich, da niemals der Versuch gemacht worden ist, an einem größeren Material nur die eine Hälfte der Fälle mit, die andere ohne Kalk zu behandeln. Eine Reihe von Ärzten wollen eine günstige Wirkung gesehen haben, während andere sich nicht hiervon überzeugen konnten. (Näheres über diese

Frage s. a. bei Blank im Abschnitt über „Klinik und Therapie der Kampfgaserkrankung".)

Das Auftreten der eben erwähnten lokalen Schädigungen ließ daran denken, ob sie nicht durch irgendwelche Beimischungen und nicht durch das Chlorcalcium als solches veranlaßt seien. Eine genauere chemische, durch Herrn Apotheker Soika vorgenommene Untersuchung 5 verschiedener, bei Gaskranken zur Anwendung gekommener Präparate gab dieser Vermutung keinen Raum; sie erwiesen sich als praktisch rein.

Geprüft wurde neben der quantitativen Zusammensetzung auf Beimengungen von Barium, Sulfaten, Ammoniak, Chlormetallen.

Viermal lag Calc. chlorat. kristallis. vor, einmal ein als Calc. chlorat sicc. bezeichnetes Präparat, das aber doch Wasser enthielt und eine sehr schwach saure Reaktion zeigte. — In den Tierversuchen haben wir stets neutrale Lösungen verwandt.

Durch Versuche von Rona und Heubner[1]) über den Ca-Gehalt des Blutes bei Ca-behandelten Katzen hat die oben geschilderte Kalktherapie eine gesichertere Grundlage bekommen. Die Arbeit ist an anderer Stelle inzwischen ausführlich erschienen, so daß wir hier nur die für uns wichtigeren Ergebnisse wiedergeben.

Rona und Heubner haben gezeigt, daß durch intravenöse Zufuhr hoher Kalkdosen der Blutkalk auf das 2—3fache der Norm erhöht wird, aber nach etwa 2 Stunden der Ursprungswert wieder erreicht ist. Nach subcutaner Zufuhr ist die Zunahme des Blutkalkes nicht so erheblich, nur etwa das $1^1/_2$fache der Norm, aber diese Höhe wird stundenlang festgehalten.

Für eine bisher nicht geübte Weise der Kalkzufuhr enthalten die Versuche der genannten Autoren sehr beweisendes Material, d. i. für Inhalation von Chlorcalciumlösungen. „Es gelingt, dabei Calcium in wirksamen Dosen ohne bemerkbare lokale Schädigung einzuverleiben" und dabei den Blutkalk auf übernormale Werte zu steigern. Diese Steigerung ist geringer als nach subcutaner Zufuhr, ca. um $^1/_3$ über die Norm. — Auf Grund dieser Versuche erscheint es empfehlenswert, in Zukunft die Wirksamkeit von Chlorcalciuminhalationen zu erproben.

Des weiteren haben Heubner und Rona[2]) untersucht, ob außer im Blut auch in anderen Organen der Kalkgehalt durch Ca-Zufuhr steigt. Dies scheint nicht der Fall zu sein. Wenigstens ließ sich bei den bisher untersuchten 5 Katzen ein merklicher Einfluß vorhergehender intravenöser Injektion von Chlorcalcium — von der am ehesten ein Erfolg zu erwarten wäre — auf den Kalkgehalt von Lunge, Gehirn und Enddarm nicht feststellen.

[1]) Biochem. Zeitschr. Bd. 93, 187. 1919.

[2]) Biochem. Zeitschr. Bd. 93, 353. 1919.

Die nach subcutaner Einspritzung von Calciumchlorid und anderer Kalksalze (Laktat, Saccharat) beobachteten lokalen Gewebsschädigungen ließen es wünschenswert erscheinen, diesen Weg zu umgehen und nach Kalkverbindungen zu suchen, die ohne Schaden intravenös eingespritzt werden können. Als eine solche ist von C. Röse[1]) Calciumchloridharnstoff empfohlen worden, der unter dem Namen Afenil im Handel zu haben ist.

Versuche von Gildemeister, die im Anhang I mitgeteilt werden, haben ergeben, daß es sich in Lösungen um keine Verbindung von Calciumchlorid mit Harnstoff handelt. In Übereinstimmung damit stellte sich heraus, daß die Reizwirkung des Afenils bei subcutaner und intraperitonealer Einspritzung und die Giftigkeit intravenöser Gaben für das Herz nicht geringer ist als die entsprechender Mengen reiner $CaCl_2$-Lösungen. — Auch kommt hiermit überein, daß der therapeutische Erfolg einmaliger prophylaktischer intravenöser Afenileinspritzung (mit 0,06 g $CaCl_2$ + aq pro Kilogramm) nach Phosgenvergiftung negativ war, wie das nach der geringen Kalkdosis auch nicht anders zu erwarten war.

II. Versuche von Gildemeister und Heubner, an Stelle von Kalk andere entzündungshemmende Stoffe zur Behandlung der Phosgenvergiftung zu verwenden.

Unter dem Gesichtspunkt, die Zellen der Lunge oder ihre Zwischensubstanz zu dichten und so den Austritt der Ödemflüssigkeit in die Alveolen zu verhindern bzw. zu verringern, war die Kalktherapie begonnen worden. Außer den Kalksalzen gibt es noch einige andere Substanzen, denen von Physiologen und physikalischen Chemikern die Fähigkeit, kolloidale Membranen für gelöste Stoffe schwerer durchgängig zu machen, zugeschrieben wird. Die erwähnten Schattenseiten der Kalkdarreichung (Herzwirkungen bei intravenöser, Hautreizung usw. bei subcutaner Gabe) machten es wünschenswert, auch diese besagten Substanzen bei der Phosgenvergiftung zu prüfen.

Hierher gehören in erster Linie die Narkotica, die nach einer besonders von R. Höber[2]) vertretenen Theorie wenigstens in geringer Konzentration die Durchlässigkeit von Membranen verringern.

Als Vertreter dieser Gruppe wurde von Gildemeister das Urethan geprüft.

5 Katzen erhalten 2 Stunden vor der Phosgenvergiftung 0,5 g Urethan pro kg subcutan, 9 Katzen ebenso sofort nach der Vergiftung, 11 bleiben als Kontrolltiere unbehandelt.

---

[1]) Berl. klin. Wochenschr. 1917, Nr. 43.

[2]) Physikalische Chemie der Zelle und der Gewebe, 4. Aufl., S. 597.

Tabelle VIII.

Versuch-Nr.	ct	vor-	nach-	un-	Lebensdauer Tage			Lungengewicht g pro kg
			behandelt		0—1	2—3	3 u. mehr	
318	600	+					+	17,5
	600			+		+		17
	1400	+					+	19
	1400			+	+			32
	1400	+						28
	1400		+		+			24
	1400			+	+			29
320	1000		+				+	21,5
	1000		+			+		37,5
	1000		+		+			38
	1000		+		+			25
	1000			+			+	23
	1000			+			+	17,5
	1000			+		+		32
	1000			+	+			44
326	1000	+					+	überlebt
	1000	+				+		30,5
	1000		+		+			35
	1000		+		+			30
	1000		+				+	16
	1000		+			+		36
	1000			+		+		33
	1000			+			+	überlebt
	1000			+	+			36
	1000			+	+			22

Zusammenstellung der Ergebnisse:

	Anzahl der Tiere	Lebensdauer Tage			Durchschn. Lungengew. g pro kg
		0—1	2—3	3 u. mehr	
vorbehandelt	5	0	2	3	23
nachbehandelt	9	5	2	2	29
unbehandelt	11	5	3	3	28

Wie aus der Zusammenstellung am Schlusse der Tab. VIII zu ersehen ist, ist bei Urethandarreichung nach der Phosgenvergiftung kein günstiger Einfluß zu erkennen; ebenso wie bei den Kontrolltieren stirbt etwa die Hälfte am ersten Tage. Dagegen scheint es, als ob Vorbehandlung mit Urethan günstig wirkt — kein Todesfall am ersten Tage — obschon das Material zu wenig umfangreich ist, um bindende Schlüsse zu ziehen. Da Vorbehandlung für die Praxis nicht in Frage kommt, wurde diese Seite des Problems nicht weiter verfolgt. Außerdem ist das Ergebnis auch leicht verständlich, ohne daß man dem Urethan irgendeine besondere prophylaktische Wirkung zuzuschreiben braucht: Die durch die nicht ganz unbeträchtliche Urethandosis in

leichter Narkose gehaltenen Tiere verhielten sich während der Phosgeneinatmung im allgemeinen ruhiger als die Kontrolltiere. Wegen ihrer verminderten Muskelbewegungen haben sie wahrscheinlich eine geringere Atemgröße, sie atmen also während des Aufenthalts in der Giftkammer weniger Phosgen ein. Wie bei den Versuchen mit Ammoniak (S. 206) geschildert wurde, ist die Atemgröße der Tiere während der Phosgeneinatmung sehr verschieden. Versuche über die prophylaktische Wirkung von irgendwelchen Eingriffen sind deshalb immer in der Art zu machen, daß man die Versuchstiere gemessene Mengen Gas atmen läßt, falls eine Beeinflussung der Atemgröße durch den zu prüfenden Eingriff zu erwarten ist.

Urethan scheint also als Heilmittel nach Art des Calciums nicht in Frage zu kommen. Die Versuche haben andererseits gezeigt, daß man bei Phosgenvergiftung unbedenklich Urethannarkose anwenden kann, ohne befürchten zu müssen, das Bild der Phosgenvergiftung in der einen oder der anderen Richtung zu trüben.

Diese negative Erfahrung mit Urethan ließ Versuche mit anderen Mitteln wünschenswert erscheinen, von denen ebenso wie vom Kalk eine starke Hemmung exsudativer Prozesse behauptet wird: ein derartiger Stoff ist das Atophan. Über dessen Wirkung haben Heubner und Gildemeister ausführlich berichtet.

Nach Wiechowski und Starkenstein[1]) wirkt Atophan auf die exsudative Entzündung an der Bindehaut des Kaninchens, wie sie durch Einträufelung von Senföl gesetzt wird, stark hemmend; hinreichende Dosen (0,5 g Atophan pro Kilogramm subcutan) können sogar diese Senfölchemosis sicher verhindern; die Wirkung soll sogar die gleichsinnige des Calciumchlorids noch übertreffen.

Um festzustellen, ob Atophan auch bei der Phosgenvergiftung exsudationshemmend wirkt, wurden Versuche an Katzen und Kaninchen angestellt. Dazu war es erforderlich, zunächst die tödliche oder wenigstens giftige Grenzdosis des Atophans selbst für beide Tierarten annähernd festzulegen.

Da die Substanz als solche in Wasser nicht löslich ist, so wurde sie in Sodalösung oder in wenig Ammoniak zur Lösung gebracht und in dieser Form subcutan eingespritzt. An der Injektionsstelle machten sich öfters kleine Blutergüsse bemerkbar.

Es zeigte sich, daß Atophan an Katzen von sehr nachhaltiger Wirkung ist; nach hohen Dosen tritt ein tagelang anhaltender hypnotischer Zustand mit Temperatursenkung ein, der schließlich zum Tode führt. Demgegenüber ist die Wirkung untertödlicher Dosen auf die Körpertemperatur sehr gering. Während 0,25 g pro kg noch sicher tödlich waren, fand sich bei 0,15 g erst nach 18 Stunden eine bald vorübergehende Temperatursenkung, bei 0,10 schon gar kein Einfluß auf die normale Körpertemperatur mehr; auch sonstige Wirkungen waren bei diesen Dosen nicht zu bemerken (Versuch 6—7).

[1]) Prager med. Wochenschr. 1913.

Versuch 1—4. Katzen.

Jedes Tier erhält 5 ccm einer Lösung von 6% krist. Soda + 10% Atophan (heiß gelöst).

Nr.	kg.	Atophan g pro kg	Symptome	Tod nach Tagen
1	1,7	0,29	schwere Narkose, Bewußtlosigkeit	$^2/_3$
2	2,0	0,25	Taumeligkeit, Schläfrigkeit	$1^1/_2$
3	2,1	0,24	schwere Dyspnoe, Taumeligkeit, Schläfrigkeit	$2^1/_2$
4	2,1	0,24	dasselbe	2

Versuch 5—7. Katzen.

Lösung: 2% krist. Soda + 2% Atophan.

Nr.	kg	Atophan		Körpertemperaturen			
		ccm	g pro kg	4 Std. vorher	nach 3 Std.	nach $18^1/_2$ Std.	nach 26 Std.
5	2,0	5,0	0,05	38,9	39,4	38,6	39,1
6	1,7	8,5	0,10	38,2	38,8	38,4	38,8
7	2,0	15,0	0,15	38,2	39,7	37,4	38,9

Versuch 8. Kaninchen, 1,0 kg

Erhält 5 ccm einer Lösung von 5,33% krist. Soda + 3,33% Atophan = 0,17 g Atophan pro kg. Das Tier wird nach 15 Stunden tot gefunden. Dieser Befund ist auffällig, da Wiechowski in seinen Versuchen 0,5 g Atophan pro kg subcutan an (hafergefütterten) Kaninchen angewendet hat (unsere Kaninchen erhielten hauptsächlich Rüben, daneben Heu und etwas Hafer). — Dosen von 0,10 g pro kg wurden von anderen Kaninchen vertragen.

Bei den therapeutischen Versuchen wurde in der bisher geübten Weise verfahren. Von einer geraden Anzahl möglichst gleichartiger Tiere, die gemeinsam vergiftet waren, wurde jedesmal die Hälfte mit Atophan behandelt.

Die geschätzte Phosgendosis betrug bei den Katzen 900, 1000 oder 1200 ct, bei den Kaninchen 1600. Das Atophan wurde meist in der Dosis von 0,10 g pro kg sofort nach der Vergiftung subcutan gegeben und zwar meist gelöst in Sodalösung (2—6% krist. Soda); in einer Versuchsreihe erfolgte die Lösung in erwärmtem Ammoniak (1%). In einer Versuchsreihe wurde Atophan vor der Vergiftung verabreicht, in zwei weiteren vorher und nachher. Da gerade bei diesen zum Teil prophylaktischen Versuchen der Ausfall durchaus ungünstig war, so beweisen sie um so zwingender die Wirkungslosigkeit des Mittels; sie können daher in einem Rahmen mit den rein therapeutischen Versuchen zusammen betrachtet werden.

Ausgeschaltet wurden alle Tiere, die früher als nach 5 Tagen starben, wenn sie sichtliche Zeichen einer vorherigen oder komplizierenden Erkrankung neben oder ohne den charakteristischen Vergiftungsbefund darboten, ferner solche Tiere, die später als nach 4 Tagen starben auch ohne solche Zeichen.

In der Tabelle IX sind sowohl die Ergebnisse der einzelnen Versuche als auch das Gesamtresultat zusammengestellt. Die Anzahl der nicht ausgeschalteten als „brauchbar" bezeichneten Tiere ist fett gedruckt.

Tabelle IX.

Versuch Nr.	Vergiftungsstärke ct	Dosis pro kg vor der Vergiftung	Dosis pro kg nach der Vergiftung	Atophan: Anzahl der Tiere benutzt	Atophan: davon brauchbar	Atophan: lebt	Atophan: tot innerhalb 96h	Atophan: Mortalität	Kontrollen: Anzahl der Tiere benutzt	Kontrollen: davon brauchbar	Kontrollen: lebt	Kontrollen: tot innerhalb 96h	Kontrollen: Mortalität
Katzen													
1	1200	0,15	—	3	3	0	3	100%	3	3	2	1	33%
2	1000	0,10	0,05	4	4	0	4	100%	4	3	1	2	66%
3	900	—	0,10	4	1	0	1	100%	4	4	2	2	50%
4	900	0,10	0,10	4	4	0	4	100%	4	1	1	0	100%
5	1000	—	0,10	4	2	0	2	100%	4	4	0	4	100%
6	1000	0,10	0,05	4	3	2	1	33%	4	4	2	2	50%
7	1000	—	0,10	4	2	2	0	0%	4	4	2	2	50%
8	1200	—	0,11	3	3	0	3	100%	3	3	0	3	100%
Gesamtergebnis der Katzenvers.				30	22	4	18	82%	30	26	10	16	62%
Kaninchen													
9	1600		0,10	4	2	1	1	50%	4	3	1	2	66%
10	1600		0,10	4	4	3	1	25%	4	4	3	1	25%
Gesamtergebnis der Kaninvers.				8	6	4	2	33%	8	7	4	3	42%
Gesamtergebnis aller Versuche				38	28	8	20	71%	38	33	14	19	57%

Die Tabelle ist noch durch folgende Übersicht zu ergänzen:

Tierart	Durchschnittl. Lebensdauer der innerh. 96h „toten" Tiere: behandelt	Durchschnittl. Lebensdauer der innerh. 96h „toten" Tiere: Kontrollen	Lungengewicht pro kg: behandelt	Lungengewicht pro kg: unbehandelt
Katzen	1,5 Tage	1,8 Tage	30	32
Kaninchen	0,6 „	1 Tag	14	17

Das Ergebnis ist also durchaus negativ ausgefallen: Atophan in den verwendeten Dosen besitzt keinerlei günstigen Einfluß auf den Ablauf der Phosgenvergiftung. Ja es scheint beinahe ungünstig zu wirken, falls man die höhere Mortalität und die kürzere Lebensdauer der behandelten Tiere nicht als zufällig ansehen will. Wollte man aber die Annahme machen, daß bei einigen Todesfällen etwa eine Giftwirkung des Atophans neben der des Phosgens im Spiele gewesen sei, so wäre mindestens zu erwarten gewesen, daß bei diesen Tieren doch das Lungenödem deutlich schwächer entwickelt gewesen wäre. Das durchschnittliche Lungengewicht beträgt aber pro Kilogramm bei den behandelten Katzen 30 gegen 32, bei den Kaninchen 14 gegen 18,

wobei als Normalgewicht für die Katzen 7,5 g, für die Kaninchen etwa 4,5 g zu setzen ist. Die Differenz erscheint in beiden Fällen als zu klein, als daß darauf ein Beweis für eine exsudationsbeschränkende Wirkung des Atophans gegründet werden könnte.

An diesen Schlußfolgerungen ändert sich auch nichts Wesentliches, wenn man einzelne Versuche wegläßt, oder wenn man die ausgeschalteten Tiere ganz oder zum Teil mit berücksichtigt.

Das Ausbleiben einer Wirkung des Atophans auf das Lungenödem der Katzen und der so zum Ausdruck gekommene Unterschied gegen die Wirkung von Chlorcalcium hat Heubner und Gildemeister veranlaßt, den Einfluß von Atophan mit dem von Chlorcalcium und Chlorstrontium auf die Senfölchemosis der Katzen zu vergleichen (Näheres s. Anhang II). Es hat sich auch da die Wirkungslosigkeit von Atophan erwiesen. —

Zuletzt in diesem Kapitel, das die Experimente zur „Abdichtung der Lungenwände" behandelt, seien hier noch Versuche mit Salicylsäure erwähnt.

Intravenöse Einspritzungen hiervon sollen mehrmals bei Gaskranken Vorteile gehabt haben, ferner gehört die Salicylsäure zu Stoffen, die, wie Meyer und Gottlieb sagen, überraschenderweise auch auf lokale Entzündungen hemmend wirken, soweit dies an der Senfölchemosis festgestellt ist.

Aber auch abgesehen von der etwaigen möglichen lokalen Wirkung, die in einer Abdichtung der Lungenwände bestehen könnte, schien es Heubner wichtig, den Einfluß antiphlogistischer Substanzen auf den Krankheitsverlauf nach Phosgenvergiftung zu studieren. Nach seiner Meinung war es nicht ausgeschlossen, daß der Krankheitsprozeß, der ein reaktiver ist und unter Beteiligung des Nervensystems steht, wie besonders auch der Erfolg der vorherigen Vagusdurchschneidung (s. exp. Pathol. S. 57) gezeigt hatte, in gleicher Weise wie echte Entzündungsprozesse beschränkt werden könnte, wenn dem Gewebe Substanzen von der Art der Salicylsäure zugeführt werden.

In erster Linie galt es, die von Katzen vertragenen Dosen genauer festzustellen. Das Mittel wurde in Form des Natriumsalzes subcutan appliziert, wobei die Konzentration der angewandten Lösung zwischen 4 und 20% schwankte. Die höheren Konzentrationen, wie 10% und noch mehr 20%, riefen in subcutanem Gewebe leichte Reizzustände hervor, die sich in Zeichen von Schmerzhaftigkeit, leichter Rötung, und ausnahmsweise in Blutaustritten geringeren Umfangs äußerten. Wie 8 Versuche zeigten, wurde als gut erträgliche Einzeldosis 0,15 g salicylsaures Natrium pro Kilogramm, als Tagesdosis 0,25 gefunden, während wenig höhere Dosen schon tödlich wirken.

Die Behandlung erfolgte mit salicylsaurem Natrium subcutan in Dosen, die nicht weit unter dessen eigener Schädlichkeitsgrenze blieben; ja vielleicht wurde diese in der Versuchsreihe VIII sogar erreicht (0,55 g pro Kilogramm im Laufe von 29 Stunden). Wenn eine entschiedene Wirkung des Mittels auf den Krankheitsprozeß bestand, so mußte sie sich bei diesen hohen Dosen zeigen.

Tabelle X gibt die erhaltenen Ergebnisse wieder.

Tabelle X.

Versuch Nr.	Vergiftungsstärke	Natrium salicylicum							Kontrollen				
		Zahl der Gaben	Dosis pro kg	Anzahl der Tiere benutzt	davon[1]) brauchbar	lebt	tot innerhalb 96h	Mortalität	Anzahl der Tiere benutzt	davon brauchbar	lebt	tot innerhalb 96h	Mortalität
1	1000	1	0,12	4	4	0	4	100%	4	4	0	4	100%
2	1000	3	0,15; 0,10; 0,10	4	2	1	1	50%	4	4	1	3	75%
3	1000	2	0,15; 0,10	4	2	1	1	50%	4	4	0	4	100%
4	1200	1	0,15	4	4	0	4	100%	4	3	0	3	100%
5	1000	2	0,15; 0,10	3	2	0	2	100%	3	3	0	3	100%
6	800	2	0,15; 0,10	3	2	1	1	50%	3	2	0	2	100%
7	800	4	0,15; 0,10; 0,10; 0,15	4	4	3	1	25%	4	4	4	0	0%
8	800	3	0,20; 0,15; 0,20	4	4	1	3	75%	4	3	1	2	66%
9	900	3	0,15; 0,15; 0,10	4	4	1	3	75%	4	3	1	2	66%
Gesamtergebnis der Versuche				**34**	**26**	**7**	**19**	**73%**	**34**	**31**	**8**	**23**	**74%**

Die Zusammenfassung in der obenstehenden Tabelle kann noch durch folgende Übersicht ergänzt werden.

	Behandelt	Kontrollen
durchschn. Lebensdauer der Gestorbenen	1,8 Tage	1,6 Tage
durchschn. Lungengewicht derselben	33 g	31 g

Alle Verhältniszahlen zeigen innerhalb der biologischen Versuchen gezogenen Grenzen eine so außerordentliche Übereinstimmung, daß mit voller Bestimmtheit ausgesprochen werden kann, daß die Salicylsäure auf den Verlauf der Phosgenvergiftung bei Katzen keinerlei Einfluß ausübt.

III. Herabsetzung der Lungensensibilität.

Es sei hier noch einer Möglichkeit gedacht, die Durchlässigkeit des Lungengewebes zu verändern; nämlich durch Änderung der Lungensensibilität. Daran ließen nämlich unsere Erfahrungen (s. den Abschnitt über experimentelle Pathologie S. 57) mit Durchschneidung der Vagi bei der Phosgenvergiftung denken, wonach keine oder nur eine geringe Lungenerkrankung erfolgt. Die Verwendung dieses Befundes für die Therapie wird dadurch eingeschränkt, daß sich die Vagusdurchschneidung nach der Vergiftung als wirkungslos erwiesen hat. Tatsächlich ergaben Versuche, welche Heubner im Kaiser-Wilhelm-Institut in Dahlem im Anschluß an unsere Feststellung ausgeführt hat, daß sich durch Inhalation von Novocain, welches die Sensibilität der Lungenvagusäste herabsetzen sollte, ein Einfluß auf die Gaserkrankung der Lungen nicht ausüben läßt —

[1]) Wegen der Spalte „davon brauchbar" s. o. S. 227 den Abschnitt „ausgeschaltet".

Zusammenfassung. In diesem Abschnitt (B) wurde die Frage behandelt, ob es möglich ist, die wichtigste, durch die Phosgenvergiftung hervorgebrachte Veränderung, die Schädigung der Lungenwände, so zu beeinflussen, daß es gar nicht oder doch in vermindertem Grade zum Flüssigkeitsaustritt, zum Lungenödem, kommt.

I. Chlorcalcium erwies sich an der Katze, prophylaktisch gegeben, als Schutz gegen die Vergiftung; aber auch bei therapeutischer Anwendung, $^1/_2$ Stunde nach beendeter Vergiftung subcutan eingespritzt, verhinderte bzw. schränkte es in einer Reihe von Fällen die Ödembildung ein und konnte die Mortalität von 88% bei unbehandelten auf 55% für behandelte Tiere herabsetzen.

Lokale Schädigungen der subcutanen Injektionen, die durch 5proz. Lösungen auftraten, konnten beim Tier durch Anwendung nur 1proz. Lösungen mit Sicherheit vermieden werden.

Auch beim Menschen hat sich nach klinischen Versuchen von Fr. von Müller 800 ccm 1proz. Lösung ohne Gefahr subcutan geben lassen; von anderen Ärzten wurden aber auch mit solchen Lösungen lokale Schädigungen beobachtet.

An Stelle von Calciumchlorid kann Calciumlaktat, auch -saccharat benutzt werden.

Die Anwendung von Chlorcalciumharnstoff (= Afenil) hat keinen Vorteil.

II. Calcium durch andere entzündungshemmende Stoffe wie Urethan, Atophan, Salicylsäure zu ersetzen, ist nicht gelungen; in zahlreichen Tierversuchen zeigten diese Mittel ihre völlige Wirkungslosigkeit.

III. Herabsetzung der Lungensensibilität mittels Novocaininhalationen in Anlehnung an Versuche mit Vagusdurchschneidung, welche die Ödembildung verhindert hatte, ließ ebenfalls einen Erfolg vermissen.

C. Beseitigung des entstandenen Lungenödems.

In dem vorhergehenden Abschnitt wurde gezeigt, daß es bei der Katze gelingt, durch bestimmte Maßnahmen das Auftreten des Lungenödems nach der Phosgenvergiftung einzuschränken.

Im folgenden soll nun untersucht werden, ob es auch glückt, das bereits entstandene Lungenödem zu beseitigen oder wenigstens zu verringern.

I. Mechanische Entfernung.

An Vorschlägen zu einer mechanischen Entfernung der Ödemflüssigkeit aus der Lunge hat es nicht gefehlt.

Man hat versucht, Gaskranke auf den Kopf zu stellen und auf diese Weise das Auslaufen der Ödemflüssigkeit durch die Trachea zu fördern. Die Erfolge scheinen nicht befriedigend ausgefallen zu sein. — Bei den Versuchstieren gelingt es jedenfalls nicht, auf diese Weise nennenswerte Menge der Ödemflüssigkeit nach außen zu befördern, eher ist wegen der Abwehrbewegungen und wegen des Einlaufens von Flüssigkeit in die großen Bronchen (s. a. S. 90) eine schädliche Einwirkung dieser Maßnahmen zu erwarten. — Weiter hat man die Anwendung künstlicher Atmung vorgeschlagen, um so die Ödemflüssigkeit gleichsam auszupressen. Es gilt wohl hierüber dasselbe, das eben gesagt wurde, und weiter ist noch zu berücksichtigen, daß die stark vergrößerten, mit Flüssigkeit erfüllten Lungen (wie im Teil über experimentelle Pathologie, S. 91, gezeigt wurde) sehr zerreißlich sind, und daß durch derartige Maßnahmen das Auftreten von Mediastinal- und Hautemphysem gefördert werden kann.

Aus den angeführten Gründen wird man von der Anwendung solcher mechanischen Verfahren zur Beseitigung des Lungenödems keinen Vorteil erwarten dürfen.

II. Osmotische Entfernung.

Demgegenüber versprach a priori ein anderer Weg Erfolg, nämlich durch Erhöhung der osmotischen Konzentration des Blutes Flüssigkeit aus der Ödemlunge herauszuziehen und auf diese Weise das Lungenödem zu vermindern.

a) *Versuche mit hypertonischer Kochsalzlösung.*

Solche Versuche wurden von uns mit hypertonischer Kochsalzlösung ausgeführt.

Im genaueren lag dieser Versuchsreihe folgende Überlegung zugrunde: Nach Einspritzung konzentrierterer Kochsalzlösung wird die Salzkonzentration des Blutes erhöht und dadurch ein Einströmen von Gewebswasser in die Blutbahn hervorgerufen, was so lange andauert, bis infolge des Flüssigkeitseintritts in die Gefäße und infolge von Kochsalzaustritt in die Gewebe und in den Harn das osmotische Gleichgewicht des Blutes sich wiederhergestellt hat. Freilich war es nun eine Frage, ob an diesem Einströmen von Gewebsflüssigkeit in die Blutbahn sich auch die Lunge beteiligt, und ob es infolgedessen gelingt, durch hypertonische Injektionen einen Teil des Exsudates wieder aus den Lungen herauszuziehen und dadurch die Atmung zu verbessern.

Sämtliche Versuche wurden an Katzen angestellt, die in der Gaskammer, meist nachmittags, mit Phosgen vergiftet wurden. Am folgenden Morgen, auf der Höhe der Erkrankung, wenn eine beträchtliche Zunahme des Hämoglobingehaltes eingetreten war, wurden die Tiere in leichter Äthernarkose aufgebunden und ihnen die Kochsalzlösung sehr langsam in die Vena saphena oder femoralis injiziert. Kontrollversuche zeigten, daß leichte Äthernarkose bei der Phosgenerkrankung nicht schadet. Die Narkose war nötig, weil ohne dieselbe die Tiere durch die Operation stark erregt und zu Abwehrbewegungen veranlaßt werden, wodurch sich ihr Zustand beträchtlich verschlimmert. Das Ergebnis der Versuche wird durch einzelne Kurven veranschaulicht. Die Atemfrequenz ist ausgezeichnet, die Stärke der Dyspnöe durch die Zahl der Kreuze angegeben. Ein Kreuz bezeichnet leichte, 3 Kreuze schwerste Dyspnöe. Den Verlauf der Hämoglobinkonzentration im Blute (und damit der Viscosität) veranschaulicht die gestrichelte Kurve. Aus der Hämoglobinzahl läßt sich, wie früher ausgeführt wurde, der Flüssigkeitswechsel unter der Annahme berechnen, daß die ursprüngliche Blutmenge des Tieres 7% des Körpergewichts beträgt. In den Kurven ist mit Ziffern vermerkt, wieviel Kubikzentimeter Flüssigkeit zu den verschiedenen Zeitpunkten die Blutbahn verlassen haben.

Zur Einspritzung kamen 30, 10, 5 und $2^1/_2$% NaCl. Die absoluten Kochsalzmengen betrugen 1—0,125 g NaCl pro Kilogramm, das sind Kochsalzmengen, welche nach Versuchen von Münzer[1]) und anderen als unschädlich anzusehen sind.

Versuch 45b. Abb. 3 gibt einen Versuch mit Infusion 30 proz. NaCl-Lösung wieder; wobei der Tod schon 4 Stunden nach der Einspritzung eintrat.

Katze 2,4 kg. Infolge der Phosgenvergiftung (650 ct) steigt die Hämoglobinkonzentration von 10,56 auf 21,72%. Der Plasmaverlust des Blutes (anfangs 168 ccm) beträgt 86 ccm. Das Tier hat schwere Dyspnöe. Einspritzung von 8 ccm 30 proz. NaCl mit 1 g NaCl pro Kilogramm bewirkt sofortige starke Blutverdünnung. Der Hämoglobingehalt sinkt auf 12,3 %. Es treten im ganzen 54 (62 — 8) ccm Flüssigkeit aus den Geweben in die Blutbahn. Diese Blutverdünnung dauert aber nur kurze Zeit; die Hämoglobinzahlen steigen nach einer Stunde wieder auf 16,28, nach 2 Stunden auf 17,44. Der größte Teil der Flüssigkeit verläßt die Blutbahn wieder. Der allgemeine Zustand des Tieres wurde bei der Injektion nicht verbessert. Die schwere Dyspnöe wich nicht, und das Tier ging nach $3^1/_2$ Stunden zugrunde. Lungengewicht 30 g pro Kilogramm. Auffallend war, daß nach der Einspritzung das Blut aus der Ohrvene, das vorher sehr spärlich und dunkel ausfloß, reichlich und hellrot strömte.

8 ccm = 3,3 ccm p. kg = 1 g NaCl p. Tag

Abb. 3. Vers. 45 b. 2,4 kg. 30% NaCl intravenös. Lunge 75 g = 30 g p. kg.

Die weiteren Versuche mit Einspritzung von 10% und 5% zeigten im wesentlichen das gleiche Ergebnis, z. B. Versuch 53 b.

Versuch 53b. Katze 2,5 kg. Abb. 4. Phosgenvergiftung 606 ct bewirkt Ansteigen der Hb-Zahlen von 14,99 auf 19,72%. Von 175 ccm Blut haben 42 ccm Plasma die Blutbahn verlassen. Einspritzung von 12,5 ccm 5 proz. NaCl gleich 0,25 g

[1]) Münzer, Archiv f. exp. Pathol. u. Pharm. 41, 74 (1898).

NaCl pro Kilogramm bewirkt Absinken der Hb-Zahl auf 15,36%, also fast auf den Normalwert. Diese Verdünnung hält aber nur kurze Zeit an. Bereits nach einer Stunde wird wieder 18,99%, nach 3 Stunden der sehr viel höhere Wert von 21,52% gefunden. Die Dyspnoe, die von Anfang an nur mittleren Grades war, bessert sich infolge der Einspritzung nicht; das Tier wird nach 3 Tagen tot aufgefunden. Lungengewicht 15,6 pro Kilogramm.

12,5 ccm 5% NaCl intravenös. 5 ccm = 0,25 g NaCl p. kg. 175 Blut.

Abb. 4. Vers. 53b. 2,5 kg. 14. X. 16.
Lunge 39 g = 15,6 p. kg.

Auch Injektion einer nur $2^1/_2$ proz. NaCl-Lösung gibt dasselbe Bild.

Versuch 55b. Abb. 5. Katze 2,6 kg. Phosgenvergiftung 925 ct bewirkt Ansteigen der Hb-Zahl von 12,22 auf 16,98 %. Von 182 ccm Blut haben 51 ccm Plasma die Blutbahn verlassen. Einspritzung von 13 ccm $2^1/_2$ proz. NaCl gleich 0,125 kg NaCl pro Kilogramm bewirkt Absinken der Hb-Zahl auf 13,89. Nach $^3/_4$ Stunden ist aber bereits wieder Anstieg auf 15,6 erfolgt. Die Kurve verläuft danach ziemlich horizontal. Nach 6 Stunden ist aber bereits das normale Absinken der Hb-Werte, wie es bei mittelschwerer Vergiftung zu dieser Zeit häufig eintritt, zu erkennen. Eine Beeinflussung der Dyspnoe durch die Injektion ist nicht festzustellen. Das Tier stirbt nach 3 Tagen. In der Pleura seröse Flüssigkeit; Lungenruptur, Lungengewicht 26 g pro Kilogramm.

13 ccm $2^1/_2$% NaCl intravenös. 5 ccm = 0,125 g NaCl p. kg. 182 Blut.

Abb. 5. Vers. 55b. 2,6 kg. 18. X. 16.
Lunge 60 g = 26,6 g p. kg.

Aus den geschilderten und mehreren gleich verlaufenen Versuchen ergibt sich, daß die Einspritzung von hypertonischer Kochsalzlösung auf der Höhe der Phosgenerkrankung eine sofortige Abnahme der Hämoglobinkonzentration durch Einströmen von Gewebswasser ins Blut bewirkt. Die dadurch erzielte Blutverdünnung ist sehr beträchtlich und kann unter Umständen das Blut wieder bis zu seiner Normalkonzentration bringen. Der Erfolg ist aber sehr vorübergehend. Sehr bald verläßt die Flüssigkeit die Blutbahn wieder, der Hämoglobingehalt des Blutes steigt aufs neue an und kann den Ausgangs-

wert nach einigen Stunden wieder überschreiten. In anderen Fällen erreicht er ihn nicht völlig. Ein Dauererfolg ist also durch die Einspritzung nicht zu erzielen. Die Dyspnöe und der allgemeine Zustand der Tiere wird durch die Injektion nicht verbessert. Schwerste Dyspnöe kann noch stärker werden oder sich sogar erst entwickeln. In 2 Versuchen fanden sich Lungengewichte, die den höchsten, bisher beobachteten nahe kommen. Die Erwartung, daß die nach hypertonischer Injektion aus den Geweben ins Blut strömende Flüssigkeit teilweise aus den Lungen stammen würde, hat sich daher bei diesen Versuchen nicht erfüllt, im Gegenteil, durch die Einspritzung stark kochsalzhaltiger Flüssigkeit ist das Lungenexsudat vermehrt worden. Ein therapeutischer Effekt der Einspritzung war nicht vorhanden. Hypertonische Kochsalzinjektionen sind also bei der Phosgenvergiftung schädlich und daher zu vermeiden.

b) *Versuche mit hypertonischer Zuckerlösung.*

Unter dem oben (S. 232) geschilderten Gesichtspunkte wurden von A. Ellinger und W. Lipschitz Versuche mit intravenöser Einspritzung hypertonischer Zuckerlösungen angestellt und zwar mit sehr gutem Erfolge bei Kaninchen, ohne Erfolg bei Katzen.

Die beiden Autoren berichten in folgender Weise über ihre Experimente.

Methode. Als hypertonische Lösung wurde eine Flüssigkeit gewählt, die 25 g reinen Traubenzucker in 100 ccm Ringerlösung (Natr. chlor. 0,9%, Kaliumchlorid 0,042%, Calciumchlorid 0,024%, Natr. bicarbonat. 0,03%) enthielt. Für die Wahl war u. a. maßgebend, daß die intravenöse Einspritzung von 25 proz. Traubenzuckerlösung nach Berichten französischer Kliniker[1]) nicht nur von Tieren gut vertragen werde, sondern auch in Mengen von 500 ccm und darüber zur Erzielung diuretischer Wirkung beim kranken Menschen mit gutem Erfolg angewandt worden ist. Statt der wäßrigen Zuckerlösung wurde eine Auflösung des Zuckers in Ringerlösung angewandt, um in dem Verhältnis der Ionenkonzentration, namentlich dem der Natrium- zu den Calciumionen, das für die Durchlässigkeit der Gefäßwände von Bedeutung ist, nichts zu ändern.

Die Versuche wurden zunächst an Kaninchen ausgeführt, weil die Einspritzungen in die Venen bei diesen Tieren sich am bequemsten ausführen ließen. Von Versuchen an Katzen, bei denen die Phosgenwirkung bisher am besten studiert ist, wird am Schluß noch besonders berichtet.

Versuchsanordnung für die Gasvergiftung.

Die Phosgenvergiftungen an Kaninchen in der Gaskammer haben bisher nach den Mitteilungen, die wir Herrn Professor Flury verdanken, zu recht schwan-

[1]) J. Arrous, Compt. rend. Soc. Biol. 1899, S. 893. — E. Hédon und J. Arrous, ebenda 885. — E. Hédon, ebenda 1900, S. 634. — Ed. Enriquez und R. A. Gutmann, ebenda 74, 73. 1913.

kenden Resultaten geführt. Der wesentliche Grund dafür scheint in der großen Empfindlichkeit zu liegen, mit der Kaninchen auf Phosgeneinatmung mit dem Kratschmerschen Reflex reagieren. Schon bei starken Verdünnungen wird reflektorisch von der Nase aus eine starke Verlangsamung bzw. vorübergehender Stillstand der Atmung ausgelöst, so daß die Menge des aufgenommenen Phosgens bei der starken Veränderung der Atemgröße außerordentlich schwankt und nicht übersehbar ist. Katzen sind in dieser Beziehung wesentlich weniger empfindlich.

Dem Eintreten des Reflexes der Atemhemmung läßt sich aber leicht abhelfen, wenn man die Nasenschleimhaut vor der Vergiftung cocainisiert. Um das Einbringen von Flüssigkeit in die Nase zu vermeiden, die eine unbeabsichtigte Phosgenzersetzung in den oberen Luftwegen hätte veranlassen können, wurde Osmosilpulver (fein zerstäubende kolloidale Kieselsäure) mit

z. Pumpe

Abb. 6.

10% Cocain in die Nase eingeblasen und jedesmal vor der Vergiftung geprüft, ob der Atemreflex auf Vorhalten eines Wattebausches, der mit Liq. ammonii caustici getränkt war, ausblieb oder nur in geringem Grade auftrat. Durch Anwendung dieses kleinen Kunstgriffes wurden verhältnismäßig recht gleichmäßige Ergebnisse bei den Vergiftungen erzielt.

Von der an anderer Stelle (s. S. 66, 205) beschriebenen Einatmung dosierter Phosgen-Luftmischungen mittels der Atemkappe, die sich für viele Zwecke gut bewährt hat, wurde Abstand genommen, weil bei Fortführung der Versuche die Beschaffung geeigneter Gummiringe für die Atemkappe auf Schwierigkeiten stieß. Die Vergiftungen wurden als Strömungsversuche unter einer etwa 50 l fassenden Glasglocke gleichzeitig an 2 oder 3 Kaninchen vorgenommen (Abb. 6).

Eine 84 l fassende Glasflasche (Säureballon) ist mit einem doppelt durchbohrten Gummistopfen versehen. Durch die eine Bohrung reicht ein rechtwinklig gebogenes Glasrohr bis auf den Boden. Durch die andere Bohrung des Stopfens

geht ein ebensolches Glasrohr, das unmittelbar unter dem Stopfen mündet und am anderen Ende einen Gummischlauch mit Klemmschraube trägt, ebenso wie das freie Ende des langen Glasrohres. Die Flasche wird eine Viertelstunde an der Wasserstrahlpumpe evacuiert, dann beiderseits verschlossen. An das freie Ende des langen Rohres wird eine durch zwei Hähne abschließbare, mit Phosgen gefüllte 50-ccm-Pipette angeschlossen, der Verschluß am langen Rohr und nacheinander die beiden Hähne der Pipette geöffnet, so daß deren Inhalt in die Flasche mit starkem Zischen eingesogen wird. In einigen Versuchen wurde eine Flasche mit 44 l Inhalt benutzt, die mit 25 ccm Phosgengas gefüllt wurde. Dann wird die Flasche beiderseits verschlossen und mit der Glocke zunächst so verbunden, daß der zwischengeschaltete Dreiweghahn auf die Verbindung Luft—Glocke gestellt ist. Zwischen die Flasche und die Glocke ist eine Waschflasche mit konzentrierter Schwefelsäure und ein Strömungsmanometer nach Dahlemer Modell eingeschaltet. Die Glocke besitzt einen Trichteransatz seitlich nahe dem unteren Rand und einen oben. Durch den Gummistopfen des unteren Ansatzes strömt bei geeigneter Stellung des Dreiweghahns das Gasgemenge ein, durch die obere Öffnung verläßt es die Glocke, in der zur Herabminderung des Feuchtigkeitsgehalts ein mit Chlorcalcium gefülltes Gazesäckchen hängt. Die Glocke ist auf eine Glasplatte aufgeschliffen und schließt, gut eingefettet, luftdicht ab. Durch die obere Öffnung der Glocke geht der Gasstrom nochmals zu einem Strömungsmanometer, um zu kontrollieren, ob die vor und hinter der Glocke durchtretende Luft-Gasmenge gleich ist, die Glocke also dicht schließt und von da zur Pumpe, die den Luft-Gasstrom durch die Glocke saugt. Die Glocke ist an einem Gestelle aufgehängt und mit Gewichten äquilibriert, so daß sie leicht zu handhaben ist. Die beiliegende Zeichnung veranschaulicht die einfache Versuchsanordnung.

Die Tiere werden unter die Glocke gebracht, die Pumpe in Gang gesetzt und, während der Dreiweghahn auf Glocke-Luft steht, kontrolliert, daß die Glocke dicht schließt.

Die Geschwindigkeit der Durchströmung betrug, wenn nichts Besonderes bemerkt ist, $1^1/_2$ l in der Minute. Schließt die Glocke, so wird der Dreiweghahn auf Glocke-Glasflasche umgestellt und das Gasgemenge durchgesaugt. Die Dauer des Durchströmens betrug in der Regel 20 Minuten. Dann wird die Flasche beiderseits geschlossen, die Verbindung gelöst; durch die Glocke wird 2 Minuten lang ein möglichst kräftiger Luftstrom gesaugt, indem der seitliche Ansatz mit der Pumpe verbunden wird, und die Tiere werden herausgenommen.

Die Glocke beschlägt sich während des Versuchs nicht, so daß die Tiere gut beobachtet werden können. Nach wenigen Minuten beginnen sie meist die Augen zu wischen und öfter zu schließen, die Nase wird feucht, selten tritt Speichelabsonderung auf. Die Atmung der cocainisierten Tiere ist wenig verändert, zuweilen gegen Schluß des Versuchs etwas angestrengt und beschleunigt.

Um von dem Gehalt der Glockenluft an Phosgen eine Vorstellung zu gewinnen, wurden zwei Wege eingeschlagen.

In Blindversuchen wurde durch Bestimmung des Phosgens festgestellt, wieviel von dem Gase bei gleicher Strömungsgeschwindigkeit die Glocke verließ, wieviel in der Glocke nach Ablauf der 20 Minuten vorhanden und wieviel in der Flasche zurückgeblieben war. Zur Bestimmung der ersten Größe wurden eine Flasche mit Wasser, um Verdunsten von Ammoniak nach der Glocke hin zu vermeiden, und zwei Flaschen mit verdünntem Ammoniak zwischen Glocke und Pumpe eingeschaltet, und das in den Flaschen gebildete Chlorid nach Volhard

titriert. In der Glocke und der Flasche wurde das Phosgen bestimmt, indem mindestens 14 Stunden lang ein langsamer Luftstrom durchgesogen wurde, der drei Resorptionsflaschen mit verdünntem Ammoniak passierte. Durch Kontrollversuche wurde festgestellt, daß in die Flasche eingebrachtes Phosgen nach dieser Methode, auch wenn die Flasche verschlossen einige Stunden gestanden hatte, mit Fehlern von höchstens 5% wiedergefunden wird. Als Beispiel einer solchen Bestimmung diene folgendes Protokoll:

In die Flasche eingebracht ca. 52 ccm Phosgen (50-ccm-Pipette mit Ansatzrohr)

Aus der Glocke ausgetreten	2,7	ccm
In der Glocke wiedergefunden	7,06	„
In der Flasche wiedergefunden	32,9	„
zusammen	52,66	ccm

Demnach sind am Schlusse des Vergiftungsversuches etwa 7—8 ccm Phosgen in 50 l Luft vorhanden. Nimmt man danach die mittlere Konzentration zu 4 ccm in 50 l oder 80 ccm Phosgengas im Kubikmeter Luft an, so wäre die Konzentration etwa die dreifache wie die in den Laqueur-Magnusschen Versuchen meistverwandte von 200 cm Phosgengas in 8 cbm Luft.

Weiterhin wurde nach jeder Vergiftung in der Flasche eine Restbestimmung des Phosgens vorgenommen. In der weitaus größten Zahl der Versuche waren die Mengen des aus der Flasche herausgegangenen Phosgens von ähnlicher Größe wie in den Blindversuchen zwischen 8 und 14 ccm, nur einmal wurde sie geringer gefunden (6,75), in einer stattlichen Zahl von Versuchen aber (8) wurde ein viel höherer Wert festgestellt (s. Übersichtstabelle). Eine sichere Erklärung für den Austritt so großer Phosgenmengen aus der Flasche läßt sich zurzeit nicht geben. Am wahrscheinlichsten erklärt sich die Erscheinung dadurch, daß die Flasche nicht immer gleich gut evacuiert war, daß infolgedessen beim Einsaugen in die Flasche keine gleichmäßige Mischung stattgefunden, und das Phosgen sich zum großen Teil in der langen Röhre und am Boden der Flasche angesammelt hat. Beim Durchsaugen während des Versuches kann dann zunächst fast reines Phosgen oder jedenfalls Luft mit sehr hohem Phosgengehalt in die Glocke eingetreten sein.

Für die Sicherheit der Vergiftungsresultate spielt diese Abweichung keine Rolle. Denn unter **26** Versuchen an 53 Tieren ist es nur einmal vorgekommen, daß ein nicht mit Zuckerlösung behandeltes Tier am Leben geblieben ist. In diesem einen Versuch verunglückte leider durch ein Versehen die Restphosgenbestimmung.

Das Minimum der Phosgenmenge, das in die Glocke eintreten muß, um eine sicher tödliche Vergiftung zu bewirken, scheint etwa bei 7 ccm zu liegen. Bei einer Dosis von 6,75 ccm starben im Versuch 8 beide Tiere unter typischem Befund, bei 7 und 7,5 ccm, die aus der erwähnten mit 25 ccm Phosgen gefüllten 44-Literflasche abgesogen waren, blieb je ein Tier am Leben, und einmal überlebten beide Tiere, die aus der 44-Literflasche 8,8 ccm erhalten hatten. Die beiden kräftigen Tiere zeigten bei der Sektion nach 3 Tagen nur geringes Lungenödem und wenig gegen die Norm erhöhtes Lungengewicht, waren also offenbar unzureichend vergiftet. Diese drei Versuche, in denen ein Tier oder beide Tiere am Leben blieben, sind in die folgende Übersicht nicht aufgenommen, weil sie zur Beurteilung der therapeutischen Erfolge nicht verwertbar sind. Die Tiere starben bei dieser Art der Vergiftung ebenso wie bei Einatmung mit der Atemkappe unter den bekannten Erscheinungen meist in einem Zeitraum von 4—22 Stunden. Tiere, die die ersten 24 Stunden überlebten, überstanden mit einer Ausnahme unter etwa 150 Beobachtungen stets die Vergiftung.

Das Lungenödem ist, wenn die Vergiftung nicht sehr schnell zum Tode führt, sehr stark ausgebildet, die Lungengewichte steigen bis zum Drei- bis Siebenfachen des Normalgewichtes an[1]). Von den Befunden an Katzenlungen unterscheiden sich die Kaninchenödemlungen im mikroskopischen Bilde dadurch, daß das Exsudat in den Alveolen reicher an Leukocyten und auch an roten Blutkörperchen ist, so daß man von ausgesprochener Bronchopneumonie mit starker Ödembildung sprechen kann.

Versuche mit intravenöser Zuckerinjektion.

Die ersten Heilversuche wurden in der Weise vorgenommen, daß die Traubenzuckerlösung in eine Ohrvene eingespritzt wurde. Diese Anordnung wurde bald verlassen, weil die Tiere häufig bei der Einspritzung zappelten und dadurch mehrfache Einstiche nötig machten, die die Einspritzung der großen Flüssigkeitsmenge erschwerten. Überdies sind die vergifteten Tiere gegen starke Bewegung sehr empfindlich, und es kommt leicht vor, daß dadurch der Erstickungstod ausgelöst wird, wenn das Lungenödem schon einigermaßen fortgeschritten ist. So genügten öfter schon die Abwehrbewegungen, die die Tiere bei einer Blutentnahme zum Zwecke der Hämoglobinbestimmung machten, um einen plötzlichen Erstickungstod hervorzurufen (s. a. u. S. 249ff.).

Bei den meisten Versuchen wurde deshalb dem zur Einspritzung bestimmten Tiere, zuweilen auch beiden, eine Hahnkanüle aus Neusilber in die rechte Jugularvene eingebunden. Die kleine Operation wurde ohne Narkose ausgeführt, die Wunde sorgfältig vernäht und die Kanüle gut an der Haut fixiert. Trotzdem kam es mehrfach vor, daß die Vene zum Zeitpunkt der Einspritzung verletzt war, und die Flüssigkeit sich zum großen Teil in das umgebende Gewebe ergoß. In solchen Fällen zeigte sich bei der Sektion das Gewebe der Hals-, oberen Brust- und Schultergegend deutlich mit einer Flüssigkeit unterlaufen, in der noch reichlich Zucker nachweisbar war. Heilungen wurden bei Vorkommen dieses Versuchsfehlers ebensowenig erzielt wie bei subcutaner Einspritzung. Die Versuche sind in der folgenden Übersicht mit aufgenommen, weil sie als Kontrollversuche für die Brauchbarkeit des Vergiftungsverfahrens mitdienen können. Bei Benutzung der Jugulariskanüle kam es nur zweimal vor, daß die Tiere bei der Einspritzung, während deren sie von einem Helfer gehalten wurden, zappelten und zugrunde gingen.

Die Einspritzungen der sterilen körperwarmen Lösungen wurden mit einer 10 ccm fassenden Rekordspritze vorgenommen, so daß etwa 3—4 ccm in der Minute einflossen. Meist erfolgt in den ersten Minuten schon eine Harnentleerung. Wenn 30 ccm pro Kilo Körpergewicht eingespritzt wurden, wurde meist die doppelte bis zweieinhalbfache Menge zuckerhaltiger Harn in den nächsten 2 Stunden ausgeschieden. Vom eingebrachten Zucker erschienen etwa 40% im Harn wieder.

In den meisten Versuchen wurde erstrebt, das Entstehen des Lungenödems durch Hämoglobinbestimmungen zu kontrollieren. Doch führt dies Verfahren nicht zu ganz sicheren Schlüssen. Die Steigerung des Hämoglobinwertes um 10—15% oder mehr der Sahlischen Skala läßt wohl auf Ödembildung schließen, aber es findet sich oft ein auch durch die Sektion sichergestelltes Lungenödem bei gleichbleibendem und selbst erniedrigtem Hämoglobingehalt. Es scheint nach mehreren Beobachtungen an normalen Tieren der Hämoglobingehalt der Kaninchen mäßigen Schwankungen am gleichen Tage zu unterliegen.

[1]) Normalgewicht der Kaninchenlunge 4—5 g pro Kilogramm.

Tabellarische Übersicht über die Vergiftungsversuche.

I. Beide Tiere starben, keine Einspritzung.

Vers. Nr.	Datum	Ende des Versuchs	Tier Nr.	Gewicht in g	Zeit des Vergiftungstodes	Gewicht der Lunge in g	Lungengewicht p. kg in g	Phosgen, aus der Flasche ausgetreten, in ccm
1	28. VI.	6^h abd.	139	890	nachts	15,9	17,9	19,5
			140	900	„	13,8	15,3	

Die Tiere waren 30 Minuten lang vergiftet ohne Cocainisierung der Nase. Bei beiden typische Ödemlungen, stark verätzte Luftröhren.

Vers. Nr.	Datum	Ende des Versuchs	Tier Nr.	Gewicht in g	Zeit des Vergiftungstodes	Gewicht der Lunge in g	Lungengewicht p. kg in g	Phosgen, aus der Flasche ausgetreten, in ccm
2	9. VII.	$11^h 51'$	143	1585	$5^h 30'$	28,2	17,8	13,5
			144	1575	7^h	33	20,95	

Typischer Lungenbefund. Geringe Verätzung der Luftröhre.

Vers. Nr.	Datum	Ende des Versuchs	Tier Nr.	Gewicht in g	Zeit des Vergiftungstodes	Gewicht der Lunge in g	Lungengewicht p. kg in g	Phosgen, aus der Flasche ausgetreten, in ccm
3	30. VII.	$10^h 42'$	188	1480	$12^h 45'$	21,8	14,8	35,4
			189	1450	vor 4^h	49	33,8	

Nr. 189 war zur Einspritzung mit Kanüle versehen. Die Einspritzung unterblieb, weil das Tier sichtlich der Erstickung nahe war. Typischer Lungenbefund, Luftröhren mäßig verätzt.

II. Beide Tiere starben, eins während der Einspritzung.

Vers. Nr.	Datum	Ende des Versuchs	Tier Nr.	Gewicht in g	Zeit des Vergiftungstodes	Gewicht der Lunge in g	Lungengewicht p. kg in g	Phosgen, aus der Flasche ausgetreten, in ccm
4	10. VII.	$11^h 22'$	151	1420	$4^h 15'$	28,4	20,0	11,9
			152	1360	$4^h 30'$	35,3	26,0	

Nr. 152 erstickt bei der Blutentnahme zur Hämoglobinbestimmung. Nr. 151 erhielt 50 ccm Zuckerlösung in die Ohrvene und erstickt unmittelbar im Anschluß daran; eine Hämoglobinbestimmung um $4^h 15'$ ergab keine Zunahme. Bei beiden typischer Lungenbefund, ziemlich stark verätzte Luftröhren.

Vers. Nr.	Datum	Ende des Versuchs	Tier Nr.	Gewicht in g	Zeit des Vergiftungstodes	Gewicht der Lunge in g	Lungengewicht p. kg in g	Phosgen, aus der Flasche ausgetreten, in ccm
5	16. VII.	$10^h 27'$	157	1650	3^h	33,8	20,5	20,9
			158	1630	$4^h 15'$	nicht gewogen	—	

Nr. 158 erhielt um $4^h 15'$ 15 ccm Zuckerlösung in die Ohrvene, ist während der Einspritzung unruhig und erstickt. Hämoglobingehalt vor der Vergiftung 82%, um $3^h 50'$ 98%. Bei beiden typischer Lungenbefund, bei 157 starke, bei 158 geringe Verätzung der Luftröhre.

Vers. Nr.	Datum	Ende des Versuchs	Tier Nr.	Gewicht in g	Zeit des Vergiftungstodes	Gewicht der Lunge in g	Lungengewicht p. kg in g	Phosgen, aus der Flasche ausgetreten, in ccm
6	1. VIII.	$11^h 31'$	196	1370	$1^h 30'$	17,25	12,6	11,5
			197	1250	5^h	26,2	21,0	

Nr. 196 stirbt plötzlich bei der Einspritzung der ersten 10 ccm Zuckerlösung durch die eingebundene Hahnkanüle, vielleicht infolge einer Luftembolie. Das Lungenödem ist noch gering, ebenso die Verätzung der Luftröhre. Nr. 197 zeigt typischen Lungenbefund und mäßige Verätzung der Luftröhre.

Vers. Nr.	Datum	Ende des Versuchs	Tier Nr.	Gewicht in g	Zeit des Vergiftungstodes	Gewicht der Lunge in g	Lungengewicht p. kg in g	Phosgen, aus der Flasche ausgetreten, in ccm
7	2. VIII.	$10^h 22'$	198	1240	$12^h 45'$	19	15,3	21,25
			199	1170	$1^h 45'$	20	17,1	

Nr. 198 stirbt unter Ausfluß von Flüssigkeit aus der Nase bei Einspritzung der zweiten Spritze in die Jugularvene, typisches Lungenödem, geringe Verätzung der Luftröhre. Nr. 199: Typisches Ödem, mäßige Verätzung der Luftröhre.

III. Beide Tiere starben. Zucker subcutan eingespritzt oder in eine nachweislich gerissene Jugularvene.

Vers. Nr.	Datum	Ende des Versuchs	Tier Nr.	Gewicht in g	Zeit des Vergiftungstodes	Gewicht der Lunge in g	Lungengewicht p. kg in g	Phosgen, aus der Flasche ausgetreten, in ccm
8	22. VII.	$11^h 56'$	165	1325	$5^h 35'$	20,25	15,3	6,75
			166	1500	$4^h 25'$	34,5	23,0	

Beide hatten vor der Vergiftung Jugulariskanülen erhalten. Bei einem Einspritzungsversuch um 3^h zeigte sich, daß bei beiden die Venen zerrissen waren. Nr. 165 erhielt um $3^h 10'$ und um $5^h 30'$ je 40 ccm Zuckerlösung subcutan. In der Lunge mäßig starkes Ödem, weniger hyperämisch gefleckt als sonst, Luftröhre mäßig verätzt. Bei Nr. 166 Luftröhrenbefund, Ödem sehr stark, trotzdem die Lebensdauer geringer war.

Vers. Nr.	Datum	Ende des Versuchs	Tier Nr.	Gewicht in g	Zeit des Vergiftungstodes	Gewicht der Lunge in g	Lungengewicht p. kg in g	Phosgen, aus der Flasche ausgetreten, in ccm
9	26. VII.	$10^h 32'$	175	1740	nachts	41,4	23,8	10,25
			176	1620	4^h	21,4	13,2	

Nr. 175 erhält um $12^h 30'$ 50 ccm Zuckerlösung durch die Hahnkanüle; ein Teil der Flüssigkeit lief durch die Operationswunde aus. Die Sektion bestätigte, daß die Vene zerrissen war. Das Tier entleerte in 4 Stunden nach der Einspritzung 115 ccm Harn mit 3,6% Zucker. Hämoglobin vor der Vergiftung 91%, 3^h 40: 96%, $5^h 40'$: 105%. Sektionsbefund: Starkes Lungenödem, sehr starke Verätzung der Luftröhre. Nr. 176 hatte vor der Vergiftung 89%, um $3^h 45'$ 104% Hämoglobin. Ödemlunge mäßigen Grades, sehr starke Verätzung der Luftröhre.

Vers. Nr.	Datum	Ende des Versuchs	Tier Nr.	Gewicht in g	Zeit des Vergiftungstodes	Gewicht der Lunge in g	Lungengewicht p. kg in g	Phosgen, aus der Flasche ausgetreten, in ccm
10	27. VII.	$10^h 22'$	179	1690	$4^h 30'$	36	21,3	10,9
			180	1680	$6^h 45'$	37,6	22,4	

Nr. 179 erhielt 50 ccm Zuckerlösung durch Hahnkanüle, ein Teil floß durch die Wunde aus. Die Sektion bestätigte den Riß in der Vene. Harn bis zum Tod 79 ccm; Zucker nicht bestimmt. Bei beiden starkes Lungenödem, bei 179 starke, bei 178 mäßige Verätzung der Luftröhre.

IV. Versuche mit richtig durchgeführter intravenöser Injektion von Zuckerlösung.

a) Das behandelte Tier stirbt an der Vergiftung.[1])

Vers. Nr.	Datum	Ende des Versuchs	Tier Nr.	Gewicht in g	Zeit des Vergiftungstodes	Gewicht der Lunge in g	Lungengewicht p. kg in g	Phosgen, aus der Flasche ausgetreten, in ccm
11	17. VII.	$11^h 45'$	**159**	1390	6^h ·	25,2	18,1	29,2
			160	1460	nachts	27,5	18,8	

Nr. 159 erhielt um $3^h 10'$ in schon stark dyspnoischem Zustand 30 ccm Zuckerlösung in die Jugularis. Lungenödem mäßigen Grades mit relativ geringer Hyperämie, Verätzung der Luftröhre mäßig. Bei Nr. 160 ist die Lunge dunkler gefleckt, sonst gleicher Befund. Die eingespritzte Menge betrug nur 21,8 ccm pro kg.

Vers. Nr.	Datum	Ende des Versuchs	Tier Nr.	Gewicht in g	Zeit des Vergiftungstodes	Gewicht der Lunge in g	Lungengewicht p. kg in g	Phosgen, aus der Flasche ausgetreten, in ccm
12	18. VII.	$11^h 17'$	162	1320	4^h	27,4	20,8	10,75
			163	1470	$4^h 15'$	30,9	21,0	

Nr. 163 erhielt um $1^h 15'$ 40 ccm Zuckerlösung in die Jugularis, um $4^h 10'$ in stark dyspnoischem Zustand nochmals 25 ccm, dabei tritt Flüssigkeit aus der Nase, das Tier erstickt nach ungewöhnlich langem Todeskampf. Typisches Lungenödem, mäßige Verätzung der Luftröhre. Nr. 162 stirbt typisch durch Erstickung bei der Blutentnahme zur Hämoglobinbestimmung. Befund wie bei Nr. 163.

[1]) Die Nummer des behandelten Tieres fett.

Vers. Nr.	Datum	Ende des Versuchs	Tier Nr.	Gewicht in g	Zeit des Vergiftungs-todes	Gewicht der Lunge in g	Lungen-gewicht p. kg in g	Phosgen, aus der Flasche ausgetreten, in ccm
13	25. VII.	$12^h\,26'$	171	1640	$4-5^h$	34,5	21,0	8,4
			172	1830	$7^h\,30'$	26,7	14,6	

Nr. 172 erhielt um $1^h\,55'$ 50 ccm Zuckerlösung in die Jugularis. Bis 4^h 90 ccm Harn mit 2,9% Zucker. Mäßiges Lungenödem, starke Verätzung der Luftröhre, Hämoglobin vor der Vergiftuug 86%, $6^h\,45$: 103%. Nr. 171 stirbt typisch mit starkem Lungenödem und mäßiger Luftröhrenverätzung. Die längere Lebensdauer und das trotzdem geringere Lungengewicht des behandelten Tieres lassen eine günstige Beeinflussung erkennen.

Vers. Nr.	Datum	Ende des Versuchs	Tier Nr.	Gewicht in g	Zeit des Vergiftungs-todes	Gewicht der Lunge in g	Lungen-gewicht p. kg in g	Phosgen, aus der Flasche ausgetreten, in ccm
14	29. VII.	$1^h\,03'$	183	1120	$5^h\,15'$	26,2	23,4	(kleine Flasche)
			185	1170	8^h	22	18,8	8,6

Nr. 185 erhielt um 3^h 38 ccm Zuckerlösung in die Jugularis. Bis $5^1/_4{}^h$: 103 ccm Harn mit 4,1% Zucker. Die Vene scheint etwas verletzt gewesen zu sein. Gewebe der Umgebung etwas suggilliert; da die Kanüle schon vor der Sektion herausgenommen war, ließ sich die Dichtigkeit nicht mehr prüfen. Sektionsbefund: Mäßig starkes Lungenödem, mäßige Luftröhrenverätzung. Nr. 183 zeigt stärkeres Ödem und starke Luftröhrenverätzung. Resultat wie in Versuch 13.

Vers. Nr.	Datum	Ende des Versuchs	Tier Nr.	Gewicht in g	Zeit des Vergiftungs-todes	Gewicht der Lunge in g	Lungen-gewicht p. kg in g	Phosgen, aus der Flasche ausgetreten, in ccm
15	31. VII.	$11^h\,22'$	192	1650	$4^h\,10'$	36,4	22,1	(kleine Flasche)
			193	1650	nachts	32,4	19,7	8,9

Nr. 193 bei schon starker Dyspnöe mit rückwärts gebeugter Kopfhaltung um $12^h\,45'$ 40 ccm Zuckerlösung in die Jugularis. Danach sichtliche Besserung der Atmung. Bis $4^h\,50'$: 136 ccm Urin mit 3,75% Zucker; erst abends wieder stärkere Atemnot. Beide Tiere zeigen typisches Ödem und starke Verätzung der Luftröhre. Resultat: Deutliche vorübergehende Besserung, längere Lebensdauer bei relativ geringerem Lungengewicht des behandelten Tieres.

Vers. Nr.	Datum	Ende des Versuchs	Tier Nr.	Gewicht in g	Zeit des Vergiftungs-todes	Gewicht der Lunge in g	Lungen-gewicht p. kg in g	Phosgen, aus der Flasche ausgetreten, in ccm
16	2. VIII.	$11^h\,23'$	200	870	$6-7^h$	18	20,7	(kleine Flasche)
			201	1120	nachts	22,5	20,1	8,2

Nr. 201 erhielt um $12^h\,50'$ 40 ccm Zuckerlösung in die Jugularis. Bis $4^h 45'$: 170 ccm Harn mit 3,5% Zucker. Abends stark dyspnoisch. Bei beiden typisches Lungenödem und sehr geringe Luftröhrenverätzung. Resultat: Längere Lebensdauer.

Vers. Nr.	Datum	Ende des Versuchs	Tier Nr.	Gewicht in g	Zeit des Vergiftungs-todes	Gewicht der Lunge in g	Lungen-gewicht p. kg in g	Phosgen, aus der Flasche ausgetreten, in ccm
17	12. VIII.	$10^h\,38'$	221	1480	$4^h\,45'$	27	18,2	11,0
			222	1450	$3^h\,30'$	21,5	14,8	

Beide Tiere sofort nach Herausnahme aus der Glocke sehr stark dyspnoisch. Nr. 222 erhielt deshalb schon um $12^h\,15'$ 50 ccm Zuckerlösung in die Jugularis. In 2 Stunden nur 67 ccm Harn mit 4,6% Zucker. Eiweiß +. Mäßig starkes Lungenödem, starke Luftröhrenverätzung. Bei Nr. 221 etwas geringere Verätzung, typisches Lungenödem. Resultat: Keine nachweisbare Beeinflussung.

Vers. Nr.	Datum	Ende des Versuchs	Tier Nr.	Gewicht in g	Zeit des Vergiftungs-todes	Gewicht der Lunge in g	Lungen-gewicht p. kg in g	Phosgen, aus der Flasche ausgetreten, in ccm
18	13. VIII.	10^h	**223**	1600	$1^h\,15'$	26	16,3	11,5
			224	1600	$12^h\,50'$	34,3	21,4	

Beide Tiere schon nach Herausnahme aus der Glocke ziemlich stark dyspnoisch. Nr. 223 erhielt um 12^h 50 ccm Zuckerlösung in die Jugularis. Bis zum Tode: 105 ccm Urin mit 3,4% Zucker. Ziemlich langer Todeskampf. Ödemlunge mäßigen Grades. Nr. 224 stirbt typisch. Lungenödem stärker ausgebildet. Bei beiden starke Verätzung der Luftröhre. Resultat: Keine nennenswerte Beeinflussung.

b) Das behandelte Tier überlebt.

Vers.-Nr.	Datum	Ende des Versuchs	Tier Nr.	Gewicht in g	Zeit des Vergiftungs-todes	Gewicht der Lunge in g	Lungen-gewicht p. kg in g	Phosgen, aus der Flasche ausgetreten, in ccm
19	6. VII.	$10^h 20'$	147	2450	3–4	50	20,4	14,1
			148	2390	überlebt	19,1	8,0	

Nr. 147 stirbt typisch mit starkem Lungenödem und mäßiger Verätzung der Luftröhre. Nr. 148 erhielt um $4^h 30'$ 50 ccm Zuckerlösung in die Ohrvene in stark dyspnoischem Zustand, entleert in 2^h 78 ccm Urin (Zucker nicht bestimmt). An den beiden folgenden Tagen mäßige Dyspnöe, am dritten Tage frißt das Tier wieder und erreicht in einigen Tagen wieder sein altes Gewicht. Es wurde am 1. VIII. getötet, nachdem es am 31. VII. nochmals unvollständig vergiftet war. Sektionsbefund: Einige alte hyperämische Flecken in der Lunge; in der Luftröhre etwas schleimiger Eiter und frische, mäßige Verätzung.

20	15. VII.	$10^h 51'$	155	1630	$3^h 10'$	22,6	13,9	21,6
			156	1740	überlebt	13,3	8,7	

Beide Tiere nachmittags 3^h ziemlich stark dyspnoisch. Nr. 155 stirbt um $3^h 10'$ beim Versuch einer Injektion in die Ohrvene. Mäßiges Lungenödem und ziemlich starke Luftröhrenverätzung. Nr. 156 erhielt um $4^h 30'$ 40 ccm Zuckerlösung in die Ohrvene. Nach 1^h 60 ccm Urin (Zucker nicht bestimmt). Abends noch ziemlich dyspnoisch, im Lauf der beiden nächsten Tage vollkommene Erholung. Am 24. VII. durch Nackenschlag getötet (Gewicht 1555 g). Lunge etwas derber als normal, von regelrecht heller Farbe bis auf einen kleinen hyperämischen Bezirk im linken Oberlappen.

21	23. VII.	$10^h 33'$	167	1260	$5^h 30''$	35,4	28,1	13,3
			168	1240	überlebt	17,0	13,8	

Beide Tiere waren vor der Vergiftung mit Kanülen versehen. Nr. 167 stirbt typisch nach 7^h mit starkem Lungenödem und starker Luftröhrenverätzung. Nr. 168 erhielt um $12^h 20'$ 50 ccm Zuckerlösung in die Jugularis. Nach einer Stunde 105 ccm Harn mit 4% Zucker. Hämoglobin vorher 88%, $5^h 10'$: 75%, am 24. VII. $10^h 15'$: 81%, 26. VII. 12^h: 84%. Am 24. VII. noch deutliche Dyspnöe, vom 3. Tage an erholt. Am 26. VII. (Gewicht 1100 g) durch Nackenschlag getötet. Lunge: Mäßiges Ödem, hell, starkes Emphysem. Luftröhre wenig verätzt.

22	24. VII.	$11^h 4'$	169	1920	3–4	40,5	25,0	12,2
			170	1540	überlebt	19,5	12,7	

Beide Tiere vor der Vergiftung mit Kanülen versehen. Nach Herausnahme aus der Glocke ist Nr. 170 stärker dyspnoisch als Nr. 169. Nr. 170 erhielt um $12^h 55'$ 50 ccm Zuckerlösung in die Jugularis. Bis 4^h 150 ccm Harn mit 4,4% Zucker. Hämoglobinbestimmungen. Nr. 169: vorher 82%, $12^h 40'$: 82%. — Nr. 170: vorher: 84%. $12^h 45'$: 82%, 25. VII. 11^h: 72%, 26. VII. 12^h: 85%. Sektionsbefund Nr. 169: Lungenödem und Luftröhrenverätzung stark. Nr. 170: Am 27. VII. durch Nackenschlag getötet (Gewicht 1490 g): Geringes Lungenödem, Luftröhre kaum verätzt.

23	29. VII.	$10^h 42'$	181	1420	$3^h 15'$	30,3	21,3	14,0
			182	1290	überlebt	15,0	11,7	

Nr. 182 erhielt $12^h 50'$ 50 ccm Zuckerlösung in die Jugularis. Bei der Einspritzung schnappende Atmung, bald Erholung. Bis $3^h 15'$ 85 ccm Urin mit 3,9% Zucker entleert. Hämoglobin vorher 70%, 6^h: 60%, 30. VII. $9^h 50'$: 70%, $6^h 35$: 68%. Am 1. VIII. vormittags 11^h getötet (Gewicht 1200 g), Lunge zeigt einige hellrote Flecken, geringes Ödem, mäßige Verätzung der Luftröhre. Nr. 181 typischer Lungenbefund, Luftröhre mäßig verätzt.

Vers. Nr.	Datum	Ende des Versuchs	Tier Nr.	Gewicht in g	Zeit des Vergiftungstodes	Gewicht der Lunge in g	Lungengewicht p. kg in g	Phosgen, aus der Flasche ausgetreten, in ccm
24	1. VIII.	$10^h 27'$	**194**	1420	überlebt	28	19,7	17,2
			195	1450	$7^h 30'$	21	14,5	

Beide Tiere nach der Vergiftung mäßig dyspnoisch. Nr. 194 erhielt um $12^h 30'$ 50 ccm Zuckerlösung in die Jugularis. Harn bis $2^h 30'$: 110 ccm mit 4,9% Zucker. Hämoglobin Nr. 194: Vorher 68%, $5^h 25'$: 81%, 2. VIII. $9^h 55'$: 73%. Nr. 195: Vorher 68%, $5^h 15'$: 74%. Nr. 194 erholt sich am 2. VIII. gut, am 3. VIII. 12^h durch Nackenschlag getötet (Gewicht 1190 g), ziemlich große, blasse, gescheckte Lunge, an manchen Stellen emphysematös und mäßig ödematös, Luftröhre wenig verätzt. Nr. 195: Typisches Lungenödem, starke Verätzung der Luftröhre.

Vers. Nr.	Datum	Ende des Versuchs	Tier Nr.	Gewicht in g	Zeit des Vergiftungstodes	Gewicht der Lunge in g	Lungengewicht p. kg in g	Phosgen, aus der Flasche ausgetreten, in ccm
25	3. VIII.	$10^h 30'$	**203**	1020	überlebt	8,5	8,3	11,6
			204	1040	$4^h 15'$	23,1	22,2	
			205	870	überlebt	8,7	10,0	

Nr. 203 erhielt um $12^h 10'$ 30 ccm Zuckerlösung in die Jugularis. Bis 3^h 75 ccm Harn mit 3,75% Zucker, am folgenden Tag Erholung, am 5. VIII. Gewicht 940 g. Nr. 205 um $12^h 15'$ gleiche Einspritzung. 50 ccm Harn mit 4,11% Zucker, am 5. VIII. Gewicht 890 g. Beide am 5. VIII. vormittags 9^h getötet. Bei beiden Luftröhre wenig verätzt, Lungen hell gefleckt, etwas Randemphysem, kein deutliches Ödem, hyperämische Stellen über die ganzen Lungen verteilt. Nr. 204 stirbt nach $5^h 45'$ mit typischem Lungenbefund und ziemlich starker Verätzung der Luftröhre.

Übersicht der Gruppe IV (richtig durchgeführte intravenöse Injektion).

Zahl der Versuche	behandelt					Kontrollen				
	Zahl der Tiere	lebt	tot	Durchschnittl. Lungengewicht der Toten pro kg	Mortalität	Zahl der Tiere	lebt	tot	Durchschnittl. Lungengewicht der Toten pro kg	Mortalität
15	16	8	8	17,9	**50%**	15	0	15	22,9	**100%**

Zur Beurteilung der Heilerfolge können von den angeführten Versuchen nur die der Gruppe IV herangezogen werden. In den Versuchen der Gruppe II konnte eine Wirkung der Einspritzung nicht mehr zur Geltung kommen, in denen der Gruppe III handelte es sich um nicht richtig ausgeführte Einspritzungen in die Blutbahn.

Die technisch einwandfreien Versuche ergaben eine recht günstige Statistik: Von 16 behandelten Tieren blieben 8 am Leben. Daß das Ergebnis kein zufälliges war, geht aus den Gesamtresultaten der Vergiftungsversuche mit Sicherheit hervor. Wenn noch der eine oben erwähnte Versuch, bei dem die Restphosgenbestimmung in der Flasche mißglückte, und bei dem ein richtig behandeltes Tier in der Nacht an Phosgenvergiftung starb, während das nicht behandelte am Leben blieb, zuungunsten der Behandlungsmethode in Rechnung gezogen wird, so sind 9 Tiere trotz der Einspritzung gestorben. Bei 3 von

diesen Tieren war eine günstige Beeinflussung des Verlaufs der Vergiftung unverkennbar, wenn auch die Rettung nicht gelang.

Die Versuche mit Vergiftung nach der Durchströmungsmethode haben also etwa 50% Heilungen ergeben, unter den nicht geheilten Fällen läßt ein Drittel eine deutliche Verzögerung des Todeseintritts bei geringerer Exsudation in die Lunge erkennen. Dieses Resultat kann als recht befriedigend und als überzeugend für die Heilwirkung der hypertonischen Zuckerlösung angesehen werden, wenn man bedenkt, daß der geeignete Termin für die Einspritzung schwer zu bestimmen ist. Ein Teil der in der Gruppe IVa angeführten Fälle würde wohl fast mit dem gleichen Rechte in die Gruppe II eingeordnet, d. h. die Injektion wurde zu einem Zeitpunkt vorgenommen, wo die Erstickungsgefahr schon so groß war, daß auch der an sich harmlose Eingriff den Tod beschleunigen mußte.

Einzelne Mißerfolge sind aber vielleicht auch auf einen Umstand zurückzuführen, dessen Bedeutung von uns erst nach Abschluß der Versuche erkannt wurde, nämlich die Ernährungsweise und den dadurch bedingten Wassergehalt der Tiere. Während Kaninchen, die mit wasserreicher Kost gefüttert sind, die Einspritzung der hypertonischen Zuckerlösung ohne irgendein Krankheitszeichen ertragen, zeigen trocken gefütterte Tiere schon in ihrem äußeren Verhalten oft eine deutliche Veränderung. Sie sitzen mit gesenktem Kopf fast regungslos im Käfig und verlieren die Freßlust. Eine Betrachtung des Blutbilds zeigt, daß die roten Blutkörperchen zum großen Teil geschrumpft sind. Gelegentlich wurden Krämpfe beobachtet, und einige Tiere gingen 1 oder 2 Tage nach der Injektion ohne charakteristische Symptome zugrunde. Diese Beobachtungen sowie die Erfahrungen an Katzen veranlaßten uns, die Einzelheiten des osmotischen Vorgangs bei Kaninchen nach verschiedener Fütterung genauer mit Hilfe von Mikroanalysen des Blutes zu untersuchen, und die Resultate, über die der eine von uns (L.) an anderer Stelle[1]) berichtet, zeigten, daß wasserarme und wasserreiche Tiere ein prinzipiell verschiedenes Verhalten bei der osmotischen Regulierung zeigen, das die verschiedenartige Wirkung der Zuckerinjektion verständlich macht.

Bei den angeführten Versuchen war auf eine bestimmte Fütterungsart nicht geachtet. Es läßt sich nachträglich nicht kontrollieren, ob unter den nicht geheilten Tieren eine größere Zahl mit geringem Wasservorrat war.

Nach Abschluß der Versuche unter der Glocke haben wir zur Kontrolle noch eine Anzahl Vergiftungen in der Gaskammer angestellt, sobald uns eine solche zur Verfügung stand. Diese Versuche sollten uns von der Unsicherheit der Phosgenkonzentration unter der Glocke unabhängig machen.

[1]) W. Lipschitz, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 85, 359 (1920).

Nach den oben erwähnten Erfahrungen, die Herr Professor Flury in Gaskammerversuchen an Kaninchen gemacht hatte, und die er uns freundlichst zur Verfügung stellte, war es nur ausnahmsweise gelungen, am nicht tracheotomierten Tiere den charakteristischen Phosgentod mit starkem Lungenödem innerhalb der ersten oder zweiten 24 Stunden durch mäßige Phosgenkonzentrationen herbeizuführen. Die Resultate wurden aber nach unseren Beobachtungen recht gleichmäßig, wenn den Versuchstieren wie bei den Versuchen unter der Glocke vorher Cocain in die Nase eingestäubt war. Nach zahlreichen Vorversuchen, die viel Tiermaterial kosteten, fanden wir als geeignete Versuchsbedingung einen Aufenthalt von 30 Minuten in der 6 cbm fassenden Gaskammer nach Einblasen von 300 ccm Phosgengas. (Nach der üblichen Berechnungsweise würde das etwa einer Vergiftungsgröße ct = 2000–2500 entsprechen.) Die Tiere gingen dann regelmäßig 6–14 Stunden nach Herausnahme aus der Kammer typisch zugrunde; die Lungengewichte pro Kilogramm Tier betrugen zwischen 17 und 29 g, also das 3½–6fache des normalen.

Nachdem so die nötige Grundlage für die Vergiftungsbedingungen gewonnen war, wurden zwei Versuche mit Injektion von Zuckerlösung angestellt.

Versuch I. Kaninchen Nr. 379 (Gewicht 1520 g) und Kaninchen Nr. 382 (1200 g) wurden am 10. IV. 19 von 10 bis $10^h 30'$ in der Gaskammer vergiftet. Beide in der Kammer und nach Herausnahme mäßig dyspnoisch. Um 12^h Einspritzung von 35 ccm Zuckerlösung bei Nr. 382. Nr. 379 (Kontrolle) stirbt um 7^h typisch. Sehr starkes blutiges Ödem der Lunge. Gewicht der Lunge 44 g, pro Kilo Tier 28,2 g.

Nr. 382 überlebt die Vergiftung eine Woche, erholt sich zunächst vollständig und geht am 16. IV. an einer offenbar sekundären pneumonischen Infektion zugrunde. Die Sektion ergab eine Pneumonie mit fibrinöser Pleuritis und Pericarditis.

Versuch II. Kaninchen Nr. 384 (980 g), Kaninchen Nr. 385 (1140 g), Kaninchen Nr. 386 (1050 g) werden am 12. IV. 19 von $9^h 30'$ bis 10^h vergiftet. Alle Tiere stark dyspnoisch, am meisten Kaninchen Nr. 384. Nr. 384 und 385 erhalten um $11^h 30'$ je 30 ccm Zuckerlösung in die Jugularvene.

Das behandelte Tier Nr. 385 und das Kontrolltier Nr. 386 starben nachts zwischen 9 und 11 Uhr. Bei Nr. 385 ist mäßig starkes Ödem vorhanden, Lungengewicht 17,5 g, pro Kilo Tier 15,4 g, bei dem Kontrolltier Nr. 386 sehr starkes blutiges Ödem. Lungengewicht 19,8 g, pro Kilo Tier 18,9 g.

Nr. 386 erholt sich zunächst, stirbt aber ebenfalls in der Nacht vom 13. auf den 14. IV. Die Sektion ergibt eine kleine Lunge mit Hyperämien und deutlichem Randemphysem. Lungengewicht 11,5 g, pro Kilo Tier 11,7 g, sonst keinen charakteristischen Befund, der als Todesursache angesprochen werden konnte.

Die wenigen Versuche ergaben also in Übereinstimmung mit den Glockenvergiftungen eine günstige Wirkung der Zuckerinjektion auf die Lebensdauer und eine Verminderung der Exsudation in die Lunge. Von einer weiteren Häufung der Versuche wurde wegen der hohen Kosten abgesehen.

Keinerlei Heilwirkungen konnten bei Katzen erzielt werden. Es wurden zahlreiche Versuche in der Gaskammer angestellt und im ganzen kein wesentlicher Unterschied im Verhalten der behandelten und unbehandelten Tiere nach der Vergiftung beobachtet. Zuweilen gewann man den Eindruck, daß die Einspritzung der 25 proz. Zuckerlösung das Ende beschleunigte. Fast regelmäßig machten auch nicht

vergiftete Tiere nach der Zuckereinspritzung einen kranken Eindruck. Sie zeigten dieselben Erscheinungen wie trocken gefütterte Kaninchen, nur daß die gesenkte Kopfhaltung und die augenscheinliche Depression noch stärker zum Ausdruck kam und zuweilen Erbrechen auftrat.

Im Gegensatz zu der Wirkung bei Kaninchen wird bei normalen Katzen der Blutdruck durch die Injektion von 25 proz. Traubenzucker-Ringerlösung herabgesetzt unter starker Vergrößerung der Pulselevationen, wenn die Einspritzung von 10 ccm im Lauf von etwa $1^1/_2$ Minuten erfolgt. Bei Grünfutterkaninchen ist kaum eine Wirkung auf den Blutdruck und die Pulselevationen auch bei dieser Geschwindigkeit der Injektion zu beobachten, allenfalls eine geringe Erhöhung des Blutdrucks. Geht man mit der Injektionsgeschwindigkeit auf $2-2^1/_2$ Minuten für 10 ccm herab, so werden die Wirkungen auf Blutdruck und Pulshöhe auch bei der Katze geringer, sind aber noch deutlich. Bei Anwendung von 15 proz. Traubenzuckerlösung werden ähnliche etwas schwächere Wirkungen beobachtet.

Das Blutbild bei Katzen zeigt nach der Einspritzung der hypertonischen Lösungen — namentlich der 25 proz. — massenhaft geschrumpfte Erythrocyten.

Meist tritt einige Stunden nach der Injektion völlige Erholung ein, aber es gingen auch einige normale Tiere danach zugrunde, ohne daß die Sektion etwas Charakteristisches ergeben hätte.

Die Vermutung, daß auch die Katze ebenso wie das trocken gefütterte Kaninchen bei der Herstellung des osmotischen Gleichgewichts nach der Einfuhr der hypertonischen Lösung sich anders verhält als das wasserreich ernährte Kaninchen, bestätigte sich, wie in der Mitteilung von Lipschitz genauer ausgeführt wird. Die Mißerfolge der Heilversuche an Katzen werden damit ausreichend erklärt.

Es mag zum Schluß die Frage aufgeworfen werden, ob die Heilerfolge bei den vergifteten Kaninchen wirklich so zu deuten sind, daß der Flüssigkeitsaustausch nach dem Eintritt der hypertonischen Lösung ins Blut eine Entlastung der ödematösen Lunge herbeiführt bzw. den Austritt von Plasma in die Lunge verhindert. Man könnte daran denken, daß die Traubenzuckerlösung eine tonisierende Wirkung auf das Herz habe, wie das von manchen Autoren mit nicht ganz genügender experimenteller Begründung angenommen und namentlich von Büdingen[1]) therapeutisch verwertet wird. Ein gewisser begünstigender Einfluß soll beim vergifteten Tier nicht in Abrede gestellt werden. Im Kymographionversuch ließ sich nachweisen, daß der, eine Stunde nach der Vergiftung, etwas gesunkene Blutdruck durch

[1]) Th. Büdingen, Ernährungsstörungen des Herzmuskels. Leipzig bei F. C. W. Vogel. 1917.

die Injektionen wieder in die Höhe ging unter mäßiger Vergrößerung der Pulselevationen. Das ist vielleicht auf eine Besserung der Tätigkeit des schon geschwächten Herzens zurückzuführen. Aber diese Wirkungen sind sicherlich nur gering im Vergleich mit den gewaltigen osmotischen Wirkungen der Zuckerinjektion, wie sie in der Diurese und in den Resultaten der Blutanalyse zum Ausdruck kommen. Das Versagen von Herzmitteln bei der Behandlung phosgenvergifteter Tiere und nicht zuletzt das Parallelgehen der Wirksamkeit von Zuckereinspritzungen mit den osmotischen Wirkungen bei verschiedenen Tierarten (Kaninchen und Katze) spricht für die Richtigkeit des Gedankenganges, der zu diesen Heilversuchen führte.

An gasvergifteten Menschen sind bisher keine Heilversuche mit hypertonischer Zuckerlösung gemacht worden. Aber der Heilversuch am Menschen bei Entwicklung oder Gefahr eines entzündlichen Lungenödems erscheint durchaus berechtigt. Gelegenheit dazu dürfte in erster Linie die Unfallpraxis in der chemischen Industrie geben.

Man wird den Zeitpunkt für die Infusion und die Menge der hypertonischen Lösung am Menschen ausprobieren müssen. Die Wahl des Zeitpunkts wird durch das klinische Verhalten, den Klopf- und Horchbefund, das Verhalten des Blutdrucks u. a. erleichtert werden. Hinsichtlich der Menge können die Beobachtungen von Enriquez und Gutmann[1]) einen Anhaltspunkt geben. Nach deren Angaben werden 500 ccm 25 proz. Traubenzuckerlösung von Patienten mit schweren fieberhaften Erkrankungen und schlechtem frequenten Puls gut vertragen. Es wird diesen Einspritzungen von den genannten Autoren sogar ein lebensrettender Erfolg zugeschrieben, wie ja auch sonst die Infusion hypertonischer, freilich nicht so stark konzentrierter Zuckerlösung bei Anwendung der nötigen Vorsichtsmaßregeln in neuerer Zeit vielfach von anderen als den hier maßgebenden Erwägungen aus therapeutisch verwertet wird[2]) [Büdingen, Kausch[3])] und sich jedenfalls als ein unschädlicher Eingriff erwiesen hat. Ob eine Infusion von 500 ccm der 25 proz. Lösung zur Behandlung der Gasvergiftung beim Menschen genügen wird, läßt sich noch nicht voraussagen. Einige Versuche an Kaninchen, die zeigen sollten, ob mehrmalige Injektion kleinerer Dosen eine einmalige große Injektion gleichwertig ersetzen

[1]) l. c.

[2]) Auch die Versuche, die auf Veranlassung von Lo Monaco (Archivio di fisiologia, zit. nach Chem. Zentralbl. 1918, I.) mit intramuskulären Injektionen hochkonzentrierter Zuckerlösungen zur Sekretionsbeschränkung bei Bronchitis und anderen Lungenerkrankungen angestellt wurden, seien hier wegen der Berührung mit unseren Tierversuchen erwähnt.

[3]) W. Kausch, Dtsch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 1 u. 14. — Münch. med. Wochenschr. 1916, Nr. 15. — Deutsche med. Wochensch. 1917, Nr. 23.

kann, lassen noch kein abschließendes Urteil zu, sprechen aber eher dafür, daß man nach Möglichkeit durch eine große Injektion zu wirken versuchen sollte. —

Zusammenfassung. In dem vorstehenden Abschnitt (C) wurde die Frage untersucht, ob sich das einmal nach der Phosgenvergiftung entstandene Lungenödem durch bestimmte Maßnahmen verkleinern und so der Zustand bessern läßt.

Es hat sich folgendes ergeben:

1. Mechanische Maßnahmen scheinen zwecklos, ja sind gefährlich.

2. Dagegen erwies sich die Überlegung als richtig, daß durch Anreicherung des Blutes mit osmotisch wirksamen Stoffen gleichsam durch osmotischen Zug auf die Lunge Flüssigkeit aus ihr herausgezogen werden kann.

Es glückte Ellinger und Lipschitz, bei Kaninchen durch intravenöse Einspritzung hypertonischer (25proz.) Traubenzuckerlösung die Hälfte sonst mit voller Sicherheit dem Tode verfallener Tiere zu retten.

Bei Katzen ist ihnen dies nicht gelungen, so wie auch uns schon vorher nicht geglückt war, mit intravenöser Injektion hypertonischer (30—$2^1/_2$ proz.) Kochsalzlösung einen Erfolg herbeizuführen.

D. Therapie der Atemschädigung.

Wie in der Einleitung bereits ausgeführt, galt es nun weiter zu untersuchen, wie die unmittelbaren Folgen des Lungenödems im besonderen für die Atmung zu bekämpfen sind. Es handelt sich also um eine Therapie der Atemschädigung.

I. Verringerung des Atembedürfnisses.

Es wurde oben gezeigt, daß der Gaswechsel des Körpers in hochgradiger Weise durch Muskelarbeit gesteigert werden kann. Gegen den Ruhebedarf nimmt die Sauerstoffaufnahme und Kohlensäureausscheidung durch Arbeitsleistung bis auf das Zehnfache zu. Die mit Flüssigkeit teilweise vollgelaufene Lunge bei der Gaserkrankung kann wohl noch imstande sein, durch Anstrengung der Atemmuskulatur den Ruhegaswechsel zu bewältigen; sie wird aber versagen müssen, wenn sie die mehrfache Sauerstoffmenge in den Körper befördern und die mehrfache Kohlensäuremenge ausscheiden muß. Es wird dann zur Kohlensäurestauung und zum Sauerstoffmangel kommen mit den schädlichen Folgezuständen für das Zentralnervensystem und die

Kreislauforgane, mit Zunahme der Stauung in der Lunge und Anwachsen des Ödems. Selbst kurz dauernde Mu kelarbeit kann für längere Zeit eine Schädigung hervorrufen, weil die kranke Lunge nur langsam die mehr gebildete Kohlensäure ausscheidet und den Bedarf an Sauerstoff ersetzt. Auch Dauerschädigungen durch Zunahme des Lungenödems und Beeinträchtigung der Herztätigkeit können eintreten.

Als Ursache für die schwersten, oft unmittelbar zum Tode führenden Erscheinungen nach Bewegungen ist dann durch spätere Untersuchungen des einen von uns[1]) ein mechanisches Moment erwiesen worden: Verstopfen der großen Bronchien, ja der Trachea durch Ödemflüssigkeit.

Versuche an Kaninchen mit „osmotischem Ödem" (hervorgerufen durch Einspritzen hypertonischer Zuckerlösung in die Trachea) zeigten, daß nach Bewegungen, ohne daß eine Vermehrung des Ödems selbst eintritt, Flüssigkeit in die größeren Luftwege gelangt und dort zu Schaum geschlagen wird; es kommt so zu einer Verlegung der Bronchien und zur Erstickung.

Die Bedeutung der Muskelruhe, die wir bei phosgenvergifteten oder überhaupt an lungenödemleidenden Tieren erkannt haben, ergibt sich in gleicher Weise aus Beobachtungen an gaskranken Menschen. Diese sind außerordentlich empfindlich gegen jede Muskelarbeit. Sie besitzen ein besonders großes Ruhebedürfnis. Wiederholt ist berichtet worden, daß anscheinend gesunde Gasvergiftete wieder zu Dienst oder Arbeit verwendet wurden und dort nach einiger Zeit plötzlich unter den schwersten Erscheinungen zusammenbrachen und schnell starben. Läßt man leicht Gaskranke zu Fuß längere Strecken nach dem Lazarett zurückgehen, so kommen sie dort gewöhnlich in ganz erschöpftem und manchmal bedrohlichem Zustand an.

Es ist daher eine der wichtigsten Maßnahmen bei Gaskranken, jede Bewegung sorgfältig vermeiden zu lassen. Besonders gilt das für Schwerkranke. Sie dürfen nicht gehen, sollen auch nicht geführt werden, sondern müssen getragen oder gefahren werden. Auffallend ist, daß selbst ein schonender Transport von den Patienten schlecht vertragen wird, und daß sie nach einer Fahrt im Krankenauto meist in erschöpftem Zustand in den Lazaretten ankommen und dort erst nach einiger Zeit sich wieder einigermaßen erholen.

Es ist daher vielfach darauf hingewiesen worden, daß es besser ist, die Leute ruhig an Ort und Stelle im Freien liegen zu lassen und ihnen den Transport nach Möglichkeit zu ersparen.

Auch Leichtkranke sollen unter keinen Umständen länger gehen oder gar körperlich arbeiten.

[1]) Laqueur und de Vries Reilingh, Arch. f. klin Med. **131**, 310 (1920).

II. Frische Luft, Lüftung, Lagerung.

Die Kranken s nd in gutgelüfteten Räumen zu lagern. Vielfach hat es sich bewährt, sie, außer im strengen Winter, im Freien an schattigen Plätzen hinzulegen.

Auch auf dem Transport in den Krankenautos ist für frische Luft zu sorgen, damit die in engem Raume aus den Kleidern, Haaren usw. abdunstenden Gasmengen die Kranken nicht weiter schädigen können. Man soll Fenster oder Klappen des Transportfahrzeuges öffnen und sich davon auch nicht durch Furcht vor Zugluft abhalten lassen.

Die meisten Kranken bevorzugen die flache Rückenlage. Seltener wird bei schwerer Dyspnöe im Sitzen Erleichterung empfunden. Man wird sich bei der Lagerung der Kranken von ihrer subjektiven Bequemlichkeit leiten lassen.

III. Sauerstofftherapie.

Wenn Sauerstoffmangel eintritt und sich durch Atemnot und Cyanose äußert, so entfaltet die Sauerstofftherapie ihre segensreiche Wirkung.

Eine experimentelle Prüfung an Tieren hat sich nach den vollkommenen klaren Ergebnissen der Anwendung beim Menschen erübrigt.

Der Erfolg der Sauerstoffatmung ist oft zauberhaft. Die Cyanose schwindet meistens schnell. Die blaue Farbe macht einer lebhaft roten Platz. Nur in seltenen Fällen gelingt es nicht, durch Sauerstoffeinatmung die Cyanose vollständig zu beheben. Mit der Cyanose schwinden dann auch die Folgen des Sauerstoffmangels. Bei unruhigen Kranken erfolgt Beruhigung, was wegen der Einschränkung der Muskelbewegung von Vorteil ist. Die Angst schwindet. Die Atmung wird ruhiger. Die Dyspnöe bessert sich, ohne jedoch ganz zu schwinden. Auch die Atemfrequenz kann sinken (beispielsweise in einem Falle von 44 auf 28). Bestand Bewußtseinstrübung, so wird das Sensorium freier. Häufig bessert sich der Puls auffallend. War der Blutdruck vorher asyphyktisch gesteigert, so sinkt er nach wenigen Minuten auf normale oder unternormale Werte (s. oben S. 165).

Es werden also die Folgen des Sauerstoffmangels beseitigt, und gerade dieser Erfolg der Sauerstoffeinatmung ist uns ein wichtiger Beweis dafür, daß tatsächlich auf der Höhe der Gaserkrankung Sauerstoffmangel besteht. Natürlich kann durch die Sauerstoffeinatmung eine etwaige Kohlensäurestauung im Körper nicht beseitigt werden. Daher kommt es, daß auf der Höhe der Erkrankung nicht alle Krankheitserscheinungen auf O_2-Zufuhr zurückgehen. Ein gewisser Grad von Dyspnöe bleibt meistens bestehen.

Wird die Sauerstoffzufuhr unterbrochen, so kehrt der alte Zustand je nach der Schwere der Erkrankung mit größerer oder geringerer Geschwindigkeit zurück.

Die Indikation für die Sauerstoffzufuhr besteht im Sauerstoffmangel. Man wird also nur dann Sauerstoff atmen lassen, wenn Cyanose und ausgesprochene Atemnot bestehen. Es ist also zwecklos die Kranken, wie das vielfach geschieht, schon unmittelbar nach der Vergiftung, ehe irgendwelche Krankheitserscheinungen sich ausgebildet haben, Sauerstoff atmen zu lassen. Auch im weiteren Verlauf der Erkrankung, wenn durch eine Bronchopneumonie oder Lobärpneumonie die Atemfähigkeit der Lunge beeinträchtigt wird und die Cyanose wieder zunimmt, ist Sauerstoffeinatmung am Platz.

Die Dosierung des Sauerstoffs geschieht am besten physiologisch, indem man sich nach dem Schwinden der Cyanose und dem subjektiven Bedürfnis der Kranken richtet.

Bei Schwerkranken ist dauernde Sauerstoffatmung von vorzüglicher Wirkung. Man hat selbst 6—12 Stunden lang ununterbrochen O_2 atmen lassen. Die Kranken schlafen sogar ruhig unter der Maske.

Zur Frage der Schädlichkeit dauernder Sauerstoffeinatmung.

Es gibt eine Reihe von experimentellen Untersuchungen, welche zeigen, daß dauernde Einatmung von reinem Sauerstoff unter bestimmtem Druck schädlich ist. Es fragt sich daher, ob durch die Einatmung von Sauerstoff bei Gaskranken Schädigungen hervorgerufen werden können. Ein kurzer Überblick über die einschlägigen experimentellen Arbeiten läßt sich nicht umgehen.

Bekanntlich zeigte Paul Bert[1]), daß kurz dauernde Einatmung von Sauerstoff unter 3—5 Atm. Druck Tiere unter Krämpfen tötet. Der Befund wurde von allen Nachuntersuchern bestätigt. Lorrain Smith[2]) zeigte dann, daß dauernde Einatmung von Sauerstoff unter 1,8 Atm. Druck Tiere regelmäßig innerhalb 24 Stunden infolge von Lungenerkrankung zugrunde gehen läßt. Man findet Hyperämie und Verdichtung des Lungengewebes. Die Versuche wurden an Mäusen und kleinen Vögeln in einer Gaskammer von 6 l angestellt, in der für dauernde Absorption der Kohlensäure gesorgt war. Auch diese Reizwirkung des Sauerstoffs auf die Lunge wurde von den Nachuntersuchern bestätigt. Strittig ist nur die untere Grenze für diese Wirkung. Smith fand folgendes:

Bei Sauerstoff unter 0,4 Atm. Druck (Luft mit 40% Sauerstoff bei gewöhnlichem Druck) bleiben Mäuse auch bei 8 Tage langer Einatmung dauernd normal.

[1]) La pression barométrique, Paris 1878.

[2]) The influence of pathological conditions on active absorption of oxygen by the lung. Journ. of Physiology **22**, 307. (1898.) — Derselbe. The pathological effects due to increase of oxygen tension in the air breathed. Journ. of Physiology **24**, 19. (1899.)

Bei 0,74—0,8 Atm. starben nach Einatmung bei 4 Tagen Dauer von 4 Mäusen 2, davon eine an deutlicher Pneumonie.

Bei 1,3 Atm. (reiner Sauerstoff unter Druck) erfolgte der Tod der Tiere nach 2—4 Tagen. Es fand sich starke Hyperämie der Lunge und Exsudat in den Alveolen.

Bei 1,8 Atm. trat der Tod innerhalb 24 Stunden ein.

In Kontrollversuchen wurde Luft von 2 Atm. Druck ohne Störung vertragen.

Bornstein[1]) zeigte zunächst in Selbstversuchen, daß Sauerstoff von 90—95% und 3 Atm. Druck 48 Minuten lang ohne Beschwerden eingeatmet werden kann. Nach 50 Minuten zwangen Zuckungen in den Beinen zum Abbrechen des Versuches. 20—30 Minuten lang konnte Sauerstoff unter 3 Atm. Druck von zahlreichen Arbeitern im Elbtunnel ohne jede Schädigung ertragen werden. Diese Versuche zeigen, daß der Mensch gegen die Wirkung hoher Sauerstoffdrucke zweifellos weniger empfindlich ist als die kleinen Versuchstiere.

Weitere Versuche von Bornstein und Stroink[2]) ergaben, daß Sauerstoff unter 0,6 Atm. Druck (60% Sauerstoff bei Atmosphärendruck) von Hunden und Affen mehrere Monate lang ununterbrochen bei vollständigem Wohlbefinden eingeatmet werden kann. Ununterbrochene Einatmung von Sauerstoff unter 1,2 Atm. Druck tötet dagegen Hunde und Katzen nach 2—3 Tagen. Läßt man dagegen den Sauerstoff unter 1,2 Atm. Druck täglich nur 6—8 Stunden einatmen, so wird dieses mehrere Wochen lang von Hunden und Affen ohne jede Störung ertragen. In den Versuchen von Bornstein war für genügende Feuchtigkeit der Luft gesorgt.

A. Schmidt und O. David[3]) berichten, daß Einatmung von 90 bis 94 proz. Sauerstoff nach „längerer Zeit" Mäuse tötet. Meerschweinchen sollen in 40—60% Sauerstoff nach 3 Tagen zugrunde gehen.

Aus den vorliegenden experimentellen Arbeiten ergab sich also, daß Sauerstoff unter höherem Druck als 1 Atm. bei länger fortgesetzter Einatmung Tiere unter Lungenerscheinungen tötet. Ob dagegen reiner Sauerstoff von Atmosphärendruck oder selbst geringerer Konzentration auf die Lunge schädlich wirkt, und welches die Grenzkonzentration für die Schädigung ist, war nicht mit Sicherheit festgestellt. Es wurden deshalb neue Versuche im Zuntzschen Laboratorium von A. Loewy und George Meyer[4]) an Ratten, Meerschweinchen, Kaninchen und Hunden angestellt.

Die Tiere befanden sich in Gaskammern, durch die Sauerstoff unter Atmosphärendruck durchgeleitet wurde. Für genügende Anfeuchtung der Kammer-

---

[1]) Versuche über die Prophylaxe der Preßluftkrankheit. Berl. klin. Wochenschr. 1910, S. 1272.

[2]) Über Sauerstoffvergiftung. Dtsch. med. Wochenschr. 14, 95. (1912.)

[3]) Zur Chloroform-Sauerstoffnarkose. Münch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 25.

[4]) Die Versuche sind gerade jetzt publiziert. Veröffentlichungen a. d. Geb. des Militärsanitätswesens, Heft 74. Berlin 1919.

luft war gesorgt. Kontrollversuche ergaben, daß tagelanger Aufenthalt in der Kammer bei Durchleitung von Luft ohne Schädigung ertragen wurde.

Das Ergebnis der Versuche war folgendes: 8—10stündige Einatmung von reinem Sauerstoff ist unschädlich und rief bei keinem der Versuchstiere irgendwelche äußeren Krankheitszeichen hervor. Erst Einatmung von 36 Stunden Dauer rief bei einer Ratte (unter 16 Versuchstieren) eine tödliche Erkrankung hervor. Nach Einatmung von 46—47 Stunden erfolgte bei allen Tieren Lungenerkrankung, bei einzelnen der Tod. Bei Einatmung von 3 Tagen Dauer starben 50% der Tiere, die anderen erkrankten. In den Versuchen ergab sich eine sehr große, individuell verschiedene Empfindlichkeit der Versuchstiere.

Bei der pathologisch-anatomischen Untersuchung findet man alle möglichen Grade von Lungenerkrankung, und zwar:

1. Hyperämie der Capillaren in den Alveolarwänden und Bronchien und starke Füllung der großen Lungengefäße.
2. Blutungen verschiedener Ausdehnung.
3. Lungenödem, zum Teil hämorrhagisch.
4. Bronchopneumonien verschiedenen Grades, bis zu eitrigen Pneumonien.
5. Bronchitis.
6. Die nicht ödematösen oder pneumonischen Lungenbezirke sind gebläht und zeigen alveoläres Emphysem.
7. Bei den großen Tieren überwiegen Hyperämie und Blutung, bei den kleinen die pneumonischen Veränderungen.

Die Versuche zeigen, daß reiner Sauerstoff unter Atmosphärendruck bei lange fortgesetzter, ununterbrochener Einatmung die Lunge schädigt. Bei 10stündiger Einatmung waren solche Schädigungen noch nicht festzustellen.

Als praktisches Ergebnis für die Behandlung der Gaserkrankten folgt hieraus, daß man die Einatmung von reinem Sauerstoff nicht zu fürchten braucht. Denn so lange Zeiten spielen hierbei keine Rolle Ununterbrochene Einatmung über 6—8 Stunden kommt praktisch nicht in Betracht, und diese ist nach den Versuchen unschädlich. Aber vor allem ist zu berücksichtigen, daß unter der Maske niemals reiner Sauerstoff eingeatmet wird, sondern daß an den Rändern der Maske, selbst wenn sie ziemlich fest angedrückt wird, immer noch Frischluft von außen zuströmt und den Sauerstoff verdünnt. Tatsächlich wird bei Gebrauch des Sauerstoffeinatmungsgerätes niemals mehr als 80% O_2 in der Inspirationsluft gefunden, meist nur 30—50% O_2. Die Atmung derartiger Sauerstoffkonzentrationen in den praktisch vorkommenden Zeiten kann als unschädlich angesehen werden.

Haldane[1]) hat zum Sauerstoffapparat eine besondere Atemmaske

[1]) The therapeutic application of oxygen. British med. Journ. 1917, I, 181.

angegeben, in welcher außer dem Zuflußrohr für den Sauerstoff noch ein besonderes Einatmungsventil für Frischluft angebracht ist, durch das um so mehr Frischluft einströmt, je weniger Sauerstoff zugeführt wird. Haldane empfiehlt nur 1—3 l Sauerstoff pro Minute unter die Maske zuströmen zu lassen. Es wird kaum erforderlich sein, die Vorsicht so weit zu treiben. Tatsächlich sind jedenfalls bei der gebräuchlichen Anwendungsweise des Sauerstoffapparates auch bei stundenlanger Einatmung von reinem Sauerstoff keine Schädigungen beobachtet worden.

Man muß natürlich stets daran denken, daß man den Sauerstoff nur einatmen läßt, wenn er indiziert ist, also nur solange Cyanose besteht.

IV. Künstliche Atmung.

Solange der Kranke spontan atmet, ist künstliche Atmung streng zu vermeiden. Die mit Flüssigkeit teilweise gefüllte und in anderen Teilen emphysematös geblähte Lunge der Gaskranken ist leicht zerreißlich. Es ist zu befürchten, daß durch künstliche Atmung es zu Zerreißungen der Lunge, zum Auftreten von Mediastinalemphysem, zu Flüssigkeitsaustritt in die Pleurahöhle und zu weiteren schädlichen Folgen kommen kann. Nach dem Urteil der Mehrzahl der Beobachter ist künstliche Atmung bei Gaskranken (im Gegensatz zur Kohlenoxydvergiftung) unnötig. Nur wenige Ärzte haben von künstlicher Atmung mit Sauerstoff Nutzen gesehen. Ein vielfach verwendeter Apparat zur selbsttätigen künstlichen Atmung mit Sauerstoff (Pulmotor) gibt Sauerstoff unter Druck und ist daher zu vermeiden.

Nach Eintritt des Atemstillstandes kann man künstliche Atmung versuchen, doch wird man kaum jemals einen Erfolg erzielen.

Man hat ferner ausgiebige künstliche Atmung empfohlen, weil man glaubte, dadurch die Ödemflüssigkeit aus der Lunge herauspressen zu können (s. dazu Abschnitt C. I., S. 232).

V. Anwendung äußerer Mittel gegen die Lungenerkrankung.

Brustwickel und Priesnitzsche Umschläge um den Thorax werden angenehm empfunden. Auch Senfumschläge um den ganzen Rumpf bis zu starker Hautröte können günstig wirken.

Heiße Bäder mit kalten Übergießungen wurden ebenfalls empfohlen, doch ist vor ihrer Anwendung zu warnen. Denn erstens sind alle Badeprozeduren mit körperlicher Anstrengung des Kranken verbunden, und zweitens wird durch kalte Übergießungen der Gaswechsel gesteigert und dadurch in derselben Weise schädlich gewirkt, wie das

oben bei Besprechung der Muskelanstrengungen auseinandergesetzt wurde. Sie beschleunigen nicht selten den tödlichen Kräfteverfall und sind darum grundsätzlich zu vermeiden.

VI. Arzneiliche Behandlung der Atemschädigung.

a) *Asthmamittel.*

Von der Vorstellung ausgehend, daß die Atemnot nach Chlor-, Phosgen- usw. Vergiftung durch Bronchialkrampf bedingt sein kann, wurde wiederholt die Anwendung von Asthmamitteln empfohlen. Als solche kommen vor allem Atropin, Suprarenin und Asthmolysin in Betracht.

In dem Teil über „experimentelle Pathologie" ist oben gezeigt worden, daß Bronchialkrampf im Anfang der Phosgenvergiftung, jedenfalls nach Einatmung der gewöhnlichen kleinen Dosen, keine entscheidende Rolle spielt, und daß er auf der Höhe der Erkrankung fehlt. Die Atemnot beruht auf der Reizung der sensiblen Lungennerven und auf dem allmählich zunehmenden Lungenödem.

Der Gebrauch der Asthmamittel entbehrt daher der Begründung.

Die empfohlenen Mittel haben aber außer der Bronchialwirkung noch verschiedene Nebenwirkungen auf Kreislauf und Zentralnervensystem, von denen es von vornherein nicht feststeht, ob sie erwünscht oder unerwünscht sind. Daher ist eine besondere Besprechung der verschiedenen Mittel erforderlich.

Vor allem ist grundsätzlich daran festzuhalten, daß man bei einer so schweren Vergiftung wie der Gaserkrankung möglichst die Anwendung jedes starkwirkenden weiteren Mittels vermeiden muß, dessen Nutzen nicht zweifellos feststeht.

1. Atropin.

Atropin wirkt erstens als Asthmamittel, weil es die motorischen Nervenendigungen in den Bronchialmuskeln lähmt. Von dieser Wirkung kann man sich aus den besprochenen Gründen bei der Gaserkrankung keinen Vorteil erwarten. Zweitens lähmt Atropin die Sekretionen. Man glaubte daher das Auftreten des Lungenödems günstig beeinflussen zu können. Aber auch hier kann man keinen deutlichen Erfolg erwarten, denn das Lungenödem beruht nicht auf einer Sekretion, sondern auf dem passiven Durchtritt der Flüssigkeit durch die geschädigte Wand der Lungenbläschen. Drittens lähmt Atropin die Nervenendigungen des Vagus im Herzen und in anderen Organen. Nun glaubten einige Beobachter bestimmte Anfangssymptome der Gaserkrankung auf Vaguserregung zurückführen zu können. Beispielsweise glaubte man, die Blutdrucksenkung, die schon kurze Zeit nach der Gaseinatmung nachweisbar ist, auf Vagusreizung beziehen

zu müssen und versprach sich daher von der Anwendung des vaguslähmenden Atropins gute Erfolge. Nun beruht aber, wie im Teil über experimentelle Pathologie (S. 161) gezeigt wurde, die Blutdrucksenkung nicht auf einer Vaguserregung. Daher läßt sich auch aus diesem Grunde von der Anwendung des Atropins kein Nutzen erwarten.

Die Urteile über die praktische Atropinanwendung beim Menschen waren anfangs geteilt. Ein Teil der Berichterstatter glaubte sofortige Erfolge gesehen zu haben, andere dagegen überzeugten sich von der Wirkungslosigkeit. Diese letztere Ansicht hat sich immer mehr verbreitet, und jetzt stehen wohl fast alle Beobachter auf dem Standpunkt, daß die Atropinbehandlung der Gaserkrankung wirkungslos ist, doch wird immer noch gelegentlich von einigen Ärzten Atropin praktisch verwendet.

Die Tierversuche haben ebenfalls die Wirkungslosigkeit der Atropinbehandlung erwiesen.

Zu den Versuchen wurden Katzen 20—30 Minuten lang in der Gaskammer von 8 cbm Inhalt mit 800 ccm Phosgen vergiftet. Es handelte sich also um Vergiftungen von mittlerer bis starker Intensität. Es wurden immer Atropintiere und unbehandelte Kontrolltiere gleichzeitig vergiftet. Im ganzen wurden 16 Tiere der Atropinbehandlung unterworfen.

Die Atropindosen betrugen 0,3—0,9 mg pro Kilo subcutan. In 9 Versuchen wurde das Atropin $^1/_4$—$^1/_2$ Stunde vor der Phosgenvergiftung eingespritzt. In einem dieser Fälle bekam das Tier einige Stunden nach der Vergiftung nochmals $^3/_4$ mg pro Kilo. In 2 weiteren Fällen wurden nach der Vergiftung noch dreimal Atropindosen von 0,3—0,5 mg pro Kilo eingespritzt (2 Dosen am gleichen Tage, eine weitere Dosis am folgenden Morgen). In 7 Versuchen wurde das Atropin $^1/_4$—$^1/_2$ Stunde nach der Vergiftung eingespritzt.

Daß die Atropindosen genügend waren, ergibt sich daraus, daß in allen Fällen maximale Pupillenerweiterung erfolgte, die Pupillenreaktion aufgehoben war, und Trockenheit im Munde eintrat. Bei den Tieren, die vor der Vergiftung mit Atropin gespritzt waren, trat während der Phosgenvergiftung kein Speichelfluß ein, was sonst ein regelmäßiges Vorkommnis ist. Leichte allgemeine Unruhe war bei den Tieren deutlich. Außerdem ließ sich, wie weiter unten gezeigt werden wird, eine Erregung des Atemzentrums durch Atropin feststellen.

Der Erfolg der Atropinbehandlung bei der Phosgenvergiftung war ein rein negativer. Der Grad der Lungenerkrankung wurde nicht vermindert, die Lebensdauer nicht verlängert. Die Lungengewichte der Atropintiere waren mit einer Ausnahme stets höher als bei den Kontrolltieren. Das mittlere Lungengewicht der Atropintiere betrug 38,5 g pro Kilo bei einer mittleren Lebensdauer von 22 Stunden, während die Kontrolltiere bei 21stündiger Lebensdauer ein mittleres Lungengewicht von 30,5 g pro Kilo hatten. Mit Ausnahme von 3 Tieren, die an späteren Pneumonien (nach 4, 6 und

15 Tagen) eingingen, wogen sämtliche Lungen der Atropintiere über 27 g pro Kilo. Das höchste von uns bisher überhaupt beobachtete Lungengewicht nach Phosgenvergiftung, 54,5 g pro Kilo, fand sich bei einem mit Atropin behandelten Tier.

Der Einfluß des Atropins auf die Atmung wurde schon im Teil über experimentelle Pathologie (S. 74 und 78) ausführlich besprochen. Es hatte sich ergeben, daß die wesentlichen Veränderungen der Atmung bei der Phosgenvergiftung durch Atropin nicht beeinflußt werden. Bei vorher atropinisierten Tieren treten nach der Phosgenvergiftung (vgl. experimentelle Pathologie, Abb. 14 [S. 75] und 15 [S. 76]) genau dieselben charakteristischen Atemveränderungen ein wie bei nichtatropinisierten Tieren. Die Verflachung und Beschleunigung der Atmung wird in keiner Weise vermindert.

Ebensowenig vermag Atropin nach der Phosgenvergiftung die Atmung wesentlich zu beeinflussen. In 3 von 4 Versuchen blieb Atropineinspritzung 1/4—1/2-Stunde nach der Vergiftung ohne jede Wirkung auf Atemtiefe, Frequenz und Atemgröße (s. experimentelle Pathologie, Abb. 16 [S. 76]). Nur in einem Versuche kam es durch Erregung des Atemzentrums zu vorübergehendem leichten Anstieg der Atemtiefe, die dann wieder absank.

Bekanntlich bewirkt Atropin eine leichte Erregung des Atemzentrums, die sich in einer Vertiefung und Verlangsamung der Atmung äußert (s. experimentelle Pathologie, Abb. 14 [S. 75]). Dieselbe tritt aber nicht regelmäßig ein und fehlt z. B. auf Abb. 15 und 16 ibid. Einen Einfluß auf den Verlauf der Erkrankung besitzt diese geringe zentrale Atropinerregung nicht.

Ebensowenig vermag das Atropin eine Wirkung auf den Blutdruck bei der Phosgenvergiftung auszuüben. Es war das schon von vornherein zu erwarten, weil, wie im Teil über experimentelle Pathologie (S. 161) gezeigt wurde, die nach Phosgenvergiftung auftretende Blutdrucksenkung auch durch Durchschneidung der Vagi nicht beeinflußt wird.

Das Verhalten des Blutdrucks wurde in 3 Versuchen festgestellt, in denen der Blutdruck unmittelbar nach der Vergiftung von 140—160 auf 65—70 mm Hg sank. Atropin änderte hierin nichts. Die Blutdrucksenkung ging ungeändert weiter bis zum Tode. — Ein Beispiel ist durch eine Kurve wiedergegeben.

In Versuch 153e (Abb. 7) wurde eine Katze von 2,1 kg mit 1500 ct. Phosgen vergiftet. Der Blutdruck (Kurve) sinkt sofort von 145 auf 65 mm. Einspritzung von 0,4 mg pro Kilo Atropin ändert hieran nichts. Der Blutdruck sinkt weiter allmählich bis zum Tode und wird am Abend unmeßbar (Blutdruckmessung am Vorderarm mit dem Gärtnerschen Tonometer). Die Atemnot nimmt trotz Atropin zu. Das Tier wird am folgenden Morgen tot gefunden.

Das Gesamtergebnis der Atropinversuche ist daher folgendes: Der allgemeine Verlauf der Phosgenvergiftung wird durch vor-

herige oder nachherige Atropingabe in keiner Weise beeinflußt. — Einspritzung von Atropin nach der Phosgenvergiftung mit den üblichen Verdünnungen bewirkt keine wesentliche Veränderung des Atemtypus. Von einer Aufhebung eines etwaigen Bronchialmuskelkrampfes ist nichts zu sehen. Atropin hat eine leicht erregende Wirkung auf das Atemzentrum; diese vermag aber den schädigenden Einfluß der Phosgenvergiftung auf Lunge und Atmung keineswegs auszugleichen. Atropin beeinflußt die Blutdrucksenkung nach Phosgenvergiftung nicht. Nach den geschilderten Tierversuchen entbehrt die Atropintherapie der Gaserkrankung der theoretischen Grundlage. Auch nach dem Urteil der überwiegenden Mehrzahl der Ärzte hat sie in der Praxis vollständig versagt.

Abb. 7. Vers. 158 c. 2,1 kg. 29. V. 14.
Atropin und Blutdruck.

2. Suprarenin.

Suprarenin ist ein vorzügliches, schnell wirkendes Asthmamittel, das nach subcutaner Einspritzung nach wenigen Minuten die krampfhafte Kontraktion der Bronchialmuskeln aufhebt und dadurch den Anfall beseitigt. Wie oben ausgeführt wurde, ist die Verwendung eines Asthmamittels bei der Gaserkrankung zwecklos.

Suprarenin hat außerdem sehr starke Wirkungen auf Herz und Blutdruck. Die Herztätigkeit wird verstärkt, die Blutgefäße verengert und der Blutdruck dadurch beträchtlich gesteigert. Die Wirkung ist aber sehr flüchtig, geht nach intravenöser Einspritzung nach wenigen Minuten zurück und dauert auch nach subcutaner Injektion nicht lange. Bei der Gaserkrankung kann es durch Suprarenin zu schädlichen Folgezuständen kommen, weil die Steigerung des Gefäßwiderstandes bei schon schwachem Herzen und stark erhöhter Blutviscosität eine Schädigung des Herzens herbeiführen kann. Tatsächlich sind nach subcutaner Injektion unangenehme Schwächezustände mit Hautblässe, Herzklopfen usw. beobachtet worden. Wir verfügen über bessere Kreislaufmittel, die diese unangenehmen Nebenwirkungen nicht besitzen.

Man kann sich daher von der Anwendung des Suprarenins bei Gaskranken keinen Vorteil versprechen.

3. Asthmolysin.

Asthmolysin ist ein Gemisch von Nebennieren- und Hypophysenextrakt. Hypophysenextrakte besitzen eine länger dauernde Herz- und Gefäßwirkung als Suprarenin.

Asthmolysin ist als Asthmamittel von vortrefflicher Wirkung. Nach einem Kubikzentimeter subcutan hört der Anfall meist innerhalb weniger Minuten auf.

Zur experimentellen Prüfung wurden Katzen zugleich mit Kontrolltieren 18—30 Minuten lang in den üblichen Verdünnungen von Phosgen vergiftet. Sie wurden nachher mit kleinen und großen Dosen Asthmolysin behandelt. Die kleinsten Gaben entsprachen, pro Kilo Körpergewicht berechnet, noch immer ziemlich großen Dosen beim Menschen. Beim Menschen wird meist 1—3 ccm eingespritzt, d. i. etwa $^1/_{60}$—$^1/_{20}$ ccm pro Kilo. Wir haben bei Katzen als kleinste Dosis $^1/_{20}$ ccm, als größte $^1/_2$ ccm pro Kilo angewendet.

Tab. XI gibt eine kurze Übersicht über die Versuche.

Tabelle XI.

Versuchs-Nr.	Behandelt					Kontrollen			
	Asthmolsyin in ccm pro kg	Anzahl d. Tiere	lebt	tot	Mortalität	Anzahl d. Tiere	lebt	tot	Mortalität
111	$^1/_{20}$ bzw. $^1/_2$	6[1])	2	4	67%	3	2	1	33%
113	$^1/_{10}$	2	0	2	100%	4	2	2	50%
115	$^1/_{10}$	2	0	2	100%	2	1	1	50%
117	$^1/_{10}$	2	0	2	100%	2	0	2	100%
147	$^1/_2$	3	2	1	33%	2	1	1	50%
149	$^1/_2$	3	1	2	67%	3	2	1	33%
Gesamtergebnis der Versuche		**18**	5	13	**72%**	**16**	8	8	**50%**

Die Versuche ergaben also, daß durch Asthmolysin weder die Mortalität noch der Krankheitsverlauf irgendwie verbessert wird. Von 18 behandelten Tieren starben 13 = 72% und zwar nach durchschnittlich 18$^1/_2$ Stunde mit einem Lungengewicht von 34 g pro Kilogramm. Von 16 unbehandelten Tieren starben 8 = 50% nach durchschnittlich 26 Stunden mit einem Lungengewicht von 36 g pro Kilogramm. Die Wirkung des Asthmolysins ist also eher eine ungünstige. Eine Besserung der klinischen Erscheinungen, im besonderen der Atemnot, kam nicht zur Beobachtung.

Eine Beeinflussung des Blutdrucks durch Asthmolysin war von vornherein zu erwarten. Denn das Präparat enthält zwei blutdrucksteigernde Substanzen. Tatsächlich beobachtet man nach großen

[1]) 3 Tiere erhielten $^1/_{20}$, 3 Tiere $^1/_2$ ccm.

Asthmolysingaben beträchtliche Blutdrucksteigerung. Es seien hier 2 Beispiele in Kurvenform wiedergegeben.

In Versuch 149, e (Abb. 8) sinkt der Blutdruck nach Vergiftung von 1500 ct von 142 auf 68 mm Hg. Einspritzung von $^{1}/_{2}$ ccm Asthmolysin pro Kilo bewirkt Steigerung des Blutdrucks **auf 150 mm,** also höher als in der **Norm.** Nach $1^{1}/_{2}$ Stunden ist der **Blutdruck** noch gesteigert (120 mm), **nach** $2^{1}/_{2}$ Stunden auf 52 gesunken. **Kurz** darauf stirbt das Tier. Die **Dyspnöe** nimmt trotz der Asthmolysineinspritzung weiter zu und erreicht schnell den höchsten Grad.

Abb. 8. Vers. 149. 2,7 kg. 23. V. 17. Asthmolysin und Blutdruck.

Abb. 9. Vers. 147 c. 1,2 kg. 18. V. 17. Asthmolysin und Blutdruck.

In Versuch 147, c (Abb. 9) trat **nach** dreimaliger Einspritzung von **Asthmolysin** jedesmal eine Steigerung des Blutdrucks ein (Kurve). **Die** erste Einspritzung steigert den **Blutdruck** von 70 auf 90 mm. Nach $2^{1}/_{4}$ Stunde ist der Druck wieder auf **40 mm Hg** gefallen, geht auf abermalige Einspritzung von Asthmolysin innerhalb $^{3}/_{4}$ Stunden auf 97 und 102 mm in die Höhe, ist am folgenden Morgen auf 30 und 25 mm Hg gesunken und steigt nach Asthmolysin wieder bis auf 86. Dieses Tier kommt mit dem Leben davon.

Durch Asthmolysin in den verwendeten Dosen wird also eine mehrstündige vorübergehende Blutdrucksteigerung bewirkt.

Auf die Atmung besitzt das Asthmolysin überhaupt nur einen sehr geringfügigen Einfluß.

In Versuch 117, b (Abb. 10) sinkt die Atemtiefe sofort nach der Vergiftung von 40 auf 14 ccm (Kurve). Einspritzung von $^{1}/_{10}$ ccm Asthmolysin pro Kilo vermag diese Senkung nicht aufzuheben, ebenso ist eine zweite Einspritzung nach 4 Stunden wirkungslos. Die Atemfrequenz (Kurve) ist vom Beginn der Vergiftung an gesteigert und ändert sich nach Asthmolysin nicht wesentlich. Daher bleibt auch die Atemgröße (Kurve) im großen ganzen konstant.

Abb. 10. Vs. 117b. 3,3 kg. 31. III. 17. Asthmolysin und Atmung.

3. IV. tot gefunden, Lunge 104 g = 31 g p. kg.

In Versuch 117, a (Abb. 11) sinkt nach der Vergiftung die Atemtiefe von 52 auf 24, während die Atemfrequenz von 14 auf 34 steigt. Zweimalige Einspritzung von $^{1}/_{10}$ ccm Asthmolysin läßt die Atemtiefe etwas zu- und die Atemfrequenz etwas abnehmen, ohne daß jedoch normale Werte erreicht werden. Die Atemgröße pro Minute bleibt im wesentlichen ungeändert. Eine dritte Asthmolysineinspritzung am folgenden Tage ist wirkungslos.

Abb. 11. Vs. 117a, 2,7 kg. 31. III. 17. Asthmolysin und Atmung.

3. IV. 12h durch Nackenschlag getötet. Lunge 100 g = 37 g p. kg.

Auch die übrigen Versuche ergaben keinen wesentlichen Einfluß des Asthmolysins auf die Atemfrequenz und die Entwicklung der Dyspnöe.

Die Versuche zeigten also, daß Asthmolysin keine deutliche Wirkung auf die Atmung bei der Phosgenvergiftung ausübt, dagegen eine vorübergehende mehrstündige Blutdrucksteigerung bewirkt. Eine etwaige Wirkung beim Menschen dürfte daher wohl auf einer Beeinflussung des Kreislaufs beruhen.

Die bisher vorliegenden Berichte über praktische Ergebnisse der Asthmolysinbehandlung bei Gaskranken kommen zu abweichenden Ergebnissen.

Eine Reihe von Beobachtern, die über ein großes Material verfügten, vermißten jede Wirkung. In einzelnen Fällen wurden nach der Einspritzung deutliche Verschlechterungen des Zustandes beobachtet, die auf Kollaps durch Gefäßverengerung bezogen wurden. Im Gegensatz dazu sprechen sich einzelne Beobachter günstig aus. Aber nur in einem einzigen Bericht wird über sofortige Besserung des Zustandes nach der Einspritzung wie bei der Asthmatherapie gesprochen. Andere Beobachter sahen unmittelbar nach der Einspritzung keine Beeinflussung des Zustandes. Die Kranken besserten sich aber im Laufe von Stunden oder über Nacht. Bei einem Krankheitsbilde, das so wechselvoll verläuft wie die Gaserkrankung, und bei der auch ohne Behandlung spontane Besserungen häufig erfolgen, ist es schwierig zu entscheiden, ob das verwendete Heilmittel (Asthmolysin) hieran ursächlich beteiligt ist.

Falls die hier vertretene Auffassung richtig ist, daß etwaige Wirkungen des Asthmolysins durch Beeinflussung des Kreislaufes zustande kommen, so dürfte seine allgemeine Anwendung entbehrlich sein, da wir über noch wirksamere Kreislaufsmittel verfügen.

Die in diesem Abschnitt begründete Ablehnung der Asthmamittel bei der Kampfgaserkrankung gründet sich auf die allgemeine klinische Erfahrung, auf das Fehlen des Bronchialmuskelkrampfes nach Einatmung der üblichen Verdünnungen und auf die Tierversuche mit Phosgen.

In einzelnen Ausnahmefällen, wenn es nach Einatmung stärkerer Konzentrationen oder nach Gasen mit besonderer Reizwirkung zu vorübergehendem Bronchialmuskelkrampf kommt, werden Asthmamittel Erleichterung schaffen können. Eine Wirkung auf den Allgemeinverlauf haben sie aber jedenfalls auch dann nicht.

b) Bekämpfung des Hustens.

Zur Verminderung des Hustenreizes ist für genügende Feuchtigkeit der Einatmungsluft durch Verdampfen von Wasser, Aufstellung von „Bronchitiskesseln“ u. dgl. zu sorgen. Daß bei der Einatmung von Sauerstoff hierauf besondere Rücksicht zu nehmen ist, wurde oben S. 253 erwähnt.

Inhalieren von zerstäubten alkalischen Flüssigkeiten (Lösung von Emser Salz u. dgl.) ist von vorzüglicher Wirksamkeit gegen den Reizzustand der Luftwege. Man kann hiervon nicht nur auf der Höhe, sondern auch schon im ersten Beginn der Erkrankung mit Vorteil

Gebrauch machen, wo die Beschwerden hauptsächlich durch die Reizung der Schleimhäute und der sensiblen Lungenvagusfasern bedingt sind. Die Kranken empfinden die subjektive Linderung des Zustandes sehr wohltuend.

Auch Terpentindämpfe (auf heißem Wasser) lindern den Hustenreiz.

Durch fleißiges Gurgeln ist die Austrocknung der oberen Schleimhäute zu verhindern.

Als arzneiliches Hustenmittel hat sich am besten Kodein bewährt. Hierdurch wird die Auslösung des Hustens durch Erregung der gereizten sensiblen Nerven der Lunge erschwert. Außerdem wird die Atmung vertieft und verlangsamt, ohne wesentliche Verminderung der Erregbarkeit des Atemzentrums.

Dagegen ist vor der Anwendung von Morphin in den üblichen Dosen bei Gaskranken dringend zu warnen. Die oft vorrätig gehaltenen Ampullen enthalten 2 cg Morphin. Eine Dosis von 1—2 cg subcutan bewirkt bereits eine deutliche Herabsetzung der Erregbarkeit des Atemzentrums. Bei einer Erkrankung wie der Gasvergiftung, bei der alles darauf ankommt, die Atmung bis zuletzt so leistungsfähig wie möglich zu halten, ist jede Herabsetzung der Tätigkeit des Atemzentrums als schädlich zu betrachten. Zweifellos wird die Atmung durch die genannten Morphindosen beruhigt und auch ein allgemeiner Erregungszustand verringert. Dieser Erfolg wird aber mit einer Gefahr für die Atmung und das Leben erkauft. Aus diesem Grunde soll Morphin (wenigstens in den üblichen Dosen) vermieden und durch Kodein ersetzt werden[1]).

Die Verminderung der Erregbarkeit des Atemzentrums durch Morphin und seine Gefahren für Gaskranke erkennt man sehr gut aus einer Beobachtung des einen von uns (L.):

Ein Schwerkranker in starkem Erregungszustand mit oberflächlicher Atmung bekam 8 mg Morphin subcutan, worauf nach etwa 10 Minuten eine gewisse Beruhigung eintrat. Die Atemfrequenz sank von 70 auf 52, später auf 45, die Atmung wurde tiefer, die Cyanose blieb aber unverändert hochgradig. Als nunmehr der Kranke Sauerstoff zu atmen bekam, hörte die Atmung nach 10—15 Respirationen auf. Nach Wegnahme der Maske begann sie nach etwa $^1/_2$ Minuten wieder. Dasselbe konnte mehrmals innerhalb von $^3/_4$ Stunden beobachtet werden. Nach 2 Stunden erfolgte der Tod.

Hier war also die Erregbarkeit des Atemzentrums durch Morphin so weit herabgesetzt worden, daß nach Fortfall des Sauerstoffmangels

[1]) In Ausnahmefällen wird sich allerdings der Gebrauch von Morphin nicht vermeiden lassen. So wurde z. B. über einen Fall von Lungenzerreißung nach Gasvergiftung berichtet, wobei es zu Ventilpneumothorax kam. Die dringend gebotene Beruhigung des Hustens ließ sich nicht durch Codein, sondern nur durch Morphin erzielen.

der Kohlensäuregehalt des Blutes nicht mehr genügte, um das Atemzentrum zu erregen, während ohne Morphin durch Sauerstoffdarreichung nie Atemstillstand eintritt.

Auch kurz vor dem Tode soll man, um die Qualen der schwer Gaskranken zu erleichtern, aus demselben Grunde die Anwendung des Morphins vermeiden. Denn selbst Schwerstkranke, welche den Eindruck von Sterbenden machen, können immer noch gelegentlich die Krankheit überwinden und am Leben bleiben. Durch Morphin würde man ihre Lebenschance zweifellos verschlechtern.

c) *Bekämpfung der Schmerzen in den Luftwegen.*

Die Schmerzen in den Luftwegen werden durch die erwähnten Inhalationen günstig beeinflußt.

Außerdem hat sich die Einatmung von Alkoholdämpfen bewährt, die durch Vorhalten von mit Alkohol oder besser mit Mentholspiritus befeuchteter Watte oder Mull vor Mund und Nase bewirkt wird. Dabei ist darauf zu achten, daß dieselben nicht so nahe vor den Mund gehalten werden, daß Hustenreiz auftritt.

d) *Expektorantien.*

Expektorantien sind im Ödemstadium nicht erforderlich, weil die Flüssigkeit ungehindert durch die Luftwege abfließen kann. Dagegen bei der Bronchitits leichter Fälle und vor allem in der Rekonvaleszenz der schweren Gaserkrankung, wenn der Auswurf zähe und der Husten mühsam wird, muß man die Expektoration befördern. Hierzu hat sich am besten Jodkali in Dosen von $^1/_2$—2 g pro Tag bewährt, welches besser wirkt als Ipecacuanha oder Liq. Ammon. anisat. —

Zusammenfassung. In diesem Abschnitt (D) sollten wir die Mittel kennen lernen, um die unmittelbaren Folgen des Lungenödems zu bestreiten, wenn es uns nicht geglückt ist entweder seine Entstehung zu verhindern oder es zu beseitigen, nachdem es einmal entstanden. Haben wir also mit einem Lungenödem zu rechnen, so wird die wichtigste Folge die Schädigung der Atmung sein, die wir bekämpfen müssen. Hinsichtlich der Mittel dazu gilt das folgende:

1. Das Atembedürfnis ist klein zu halten: das wichtigste Mittel hierzu ist möglichste Muskelruhe. Darum ist auch weiter mit einem Minimum von Anstrengung das Optimum der Lungenventilation zu erstreben.
2. Es ist also einmal für frische Luft und geeignete Lagerung zu sorgen,

3. ferner aber durch Darreichung von Sauerstoff, wenigstens die eine Seite des Gaswechsels, Zufuhr von O_2, möglichst optimal zu gestalten, wenn wir schon die Abfuhr der Kohlensäure nicht erhöhen können. Die Gefahren der Sauerstofftherapie werden besprochen und gezeigt, daß mit ihnen bei der praktischen Verwendung nicht zu rechnen ist.

4. „Künstliche Atmung" ist im allgemeinen bei der Phosgenvergiftung zu widerraten.

5. Äußere Mittel gegen die Lungenerkrankung sind ziemlich bedeutungslos.

6. Was endlich die arzneiliche Bekämpfung der Atemschädigung anlangt, so hat sich dies ergeben:

a) Die Anwendung der Asthmamittel läßt sich theoretisch nicht rechtfertigen, und in völliger Übereinstimmung damit hat die experimentelle Prüfung des Gebrauchs von Atropin und Asthmolysin die Zwecklosigkeit dieser Mittel beim phosgenvergifteten Tiere ergeben;

b) Kodein und nicht Morphin ist als Mittel gegen Husten zu verwenden;

c) auch ist Morphin zur Beseitigung von Schmerzen in den Luftwegen nur mit äußerster Vorsicht zu gebrauchen; andere Maßnahmen werden besprochen;

d) als geeignetes Expektorans wird Jodkalium empfohlen.

E. Bekämpfung der Bluteindickung.

Wir haben nach Besprechung der Maßnahmen für Beseitigung der unmittelbaren Folgen des Lungenödems, der Atemschädigung, uns mit der Therapie der mittelbaren Folgen, die durch das Auslaufen von Flüssigkeit aus dem Blut in die Lunge entstehen, zu beschäftigen: also mit den Mitteln zur Bekämpfung der Bluteindickung.

I. Aderlaß.

Durch die Bluteindickung wird der Zustand der Gaskranken im Ödemstadium beträchtlich geschädigt. Dem Herzen wird eine starke Mehrarbeit aufgebürdet, und die Verlangsamung des Kreislaufs bedingt eine Verminderung der Sauerstoffzufuhr und der Kohlensäureabfuhr in den Geweben.

Als wirksamstes Mittel hiergegen hat sich der Aderlaß bewährt. Seit den bekannten Untersuchungen von v. Regeczy, die von allen Nachuntersuchungen bestätigt werden konnten, ist bekannt, daß während und nach einem Aderlaß große Mengen von Gewebewasser in die Blutbahn einströmen, den Flüssigkeitsverlust ersetzen und zu

einer beträchtlichen Blutverdünnung führen. Daher kommt es, daß schon während des Aderlasses die späteren Blutportionen verdünnter sind als die anfänglichen. Es kommt infolgedessen zu einer Herabsetzung der Blutviscosität.

Es war nötig, durch besondere Experimente zu entscheiden, ob auch bei der hochgradigen Bluteindickung der Gasvergifteten der Aderlaß in diesem Sinne wirksam ist, bis zu welchem Grade man die Bluteindickung verringern kann und wie lange der Erfolg andauert.

Zu diesem Zwecke hat R. von den Velden im Physiologischen Laboratorium der Kaiser Wilhelms-Akademie Versuche an 12 phosgenvergifteten Katzen angestellt, welche Erkrankungen verschiedenen Grades von leichter Atemnot bis zu schwerster Dyspnöe und von leichter Bluteindickung bis zu Steigerung des Hämoglobingehaltes um 100% darboten.

Bei den Tieren wurde der Hämoglobingehalt (Hgl) nach Fleischl-Miescher vor der Vergiftung festgestellt. Dann wurden Hgl-Bestimmungen auf der Höhe der Vergiftung kurz vor dem Aderlasse und unmittelbar nach demselben vorgenommen und die Bestimmungen dann nach $^3/_4$ Stunden, nach 3—6 Stunden und am folgenden Morgen wiederholt. Die Hgl-Zahlen dienten in der im Teil über exper. Pathologie (S. 109) angegebenen Weise zur Berechnung des Flüssigkeitswechsels des Blutes. Es ließ sich auf diese Weise der Einstrom von Gewebswasser in die Blutbahn zahlenmäßig feststellen. Der Grad der Vergiftung wurde aus der Atemzahl und der Atemform neben den Werten der Bluteindickung und dem Allgemeinzustand der Tiere bestimmt.

Zum Aderlaß wurden die Tiere leicht mit Äther narkotisiert und aufgebunden. Äthernarkose schadet den vergifteten Tieren nicht, wenn man beim Narkotisieren starke Aufregungen des Tieres vermeidet. Diese letzteren führen allerdings zu Schädigung des Tieres und zu Zunahme der Atemnot. Es muß daher mit möglichster Schonung und Schnelligkeit gearbeitet werden.

Zunächst wurde der Aderlaß aus der Vene, und zwar aus der Vena jugularis, versucht, um die Verhältnisse denen beim Menschen möglichst ähnlich zu gestalten. In die zentralwärts abgebundene Vene wurde kopfwärts eine Kanüle eingeführt. Es gelang jedoch nur in zwei Fällen auf diese Weise die gewünschte Blutmenge zu erhalten. Nur bei einem dieser Tiere, das fast gesund war, lief das Blut spontan ab. Bei den anderen Tieren mußte die Vene massiert werden, um das mehr oder weniger stark eingedickte Blut herauszubekommen, das teerartig aussah, an der Wand des Glasgefäßes kaum ablief und sich äußerst klebrig zwischen den Fingerspitzen anfühlte. Bis auf einen Fall stockte trotz aller Maßnahmen der Blutabfluß nach wenigen Kubikzentimetern vollkommen, so daß der Aderlaß dann aus der Carotis vervollständigt wurde. Auch hier floß das Blut in den Fällen schwerer Vergiftung nur langsam tropfenweise ab. Es wurde deswegen, um die Prozedur möglichst abzukürzen, und da es sich bei den Versuchen ja nur um den Einfluß der Blutentziehung überhaupt handelte, in zwei Fällen die Blutentnahme aus der Carotis allein vorgenommen. Sie war dann in knapp einer Minute erledigt, während sonst durchschnittlich 10 Minuten allein mit Blutentnahme, ungerechnet die Zeit der Präparation des Tieres, vergingen.

Die Größe des Aderlasses wurde entsprechend dem beim gasvergifteten Menschen entnommenen Höchstwert von 700 ccm be-

rechnet: es wurde $^1/_7$ der Blutmenge vor der Eindickung genommen, d. h. 10 ccm Blut pro Kilo Katze, also z. B. bei einer Katze von 4,1 kg 41 ccm.

Von den 12 Versuchskatzen sind 3 der Vergiftung vor dem Aderlasse erlegen, 3 starben bei der Blutentnahme bzw. unmittelbar danach; es handelte sich um schwerstkranke Tiere, die schon vorher in extremis waren. Bei den anderen 6 konnten die Untersuchungen ohne Hemmnis durchgeführt werden (Versuch 14, 16, 17, 19, 21, 22).

Die hierbei gewonnenen Resultate geben ein klares Bild der Veränderung der Blutdicke bei phosgenvergifteten Katzen im Anschluß an einen kräftigen Aderlaß von 10 ccm pro Kilo Tier.

Teilt man die Versuche nach dem Grade der durch die Vergiftung hervorgerufenen Bluteindickung ein, so ist Versuch 14 als ganz leicht zu bezeichnen; es liegen fast normale Verhältnisse vor. Bei Versuch 16 und 19 findet sich eine mäßige bis mittlere Bluteindickung, und in Versuch 17, 21, 22 ist der Hgl-Wert fast um 100% erhöht; es liegt also eine sehr hochgradige Vergiftung vor.

Im folgenden sind die Versuchsprotokolle der Versuche 16, 19, 21 und 22 ausführlich mit den Kurvenzeichnungen wiedergegeben. Auf den Kurven gibt die — — — — Linie die Atemfrequenz, die Zahl der Kreuze entspricht dem Grade der Dyspnöe. Die starke Linie entspricht dem Hämoglobingehalt. Die beigefügten Ziffern geben an, wieviel Kubikzentimeter Flüssigkeit gegenüber dem Normalzustand die Blutbahn nach der Lunge und den Geweben hin verlassen haben (— Zeichen), oder um wieviel Flüssigkeit gegenüber dem Normalzustand aus den Geweben ins Blut übergetreten ist (+ Zeichen).

Abb. 12. Vers. 16. 3,0 kg. 6. II. 17.

Versuch 16. Katze 3 kg (Abb. 12).

6. II. 17.

11h 40′: **12,23%** Hgl Atmung 44. Das Tier hat 7% des Körpergewichts = 210 Blut mit 25,7 g Hgl.

4h 10—28′: Phosgenvergiftung **1602** ct.

9h: Atmung, 72, munter.

7. II. 17.

9h 45′: 15,01% Hgl. 39 ccm Flüssigkeit haben die Blutbahn verlassen. Das Tier hat nur noch 171 Blut. Atmung 72, leichte bis mittlere Dyspnöe.

10h 55′: Äthernarkose. Sehr unruhig.

11h 5′: Aus der kopfwärts eingebundenen Jugularvenenkanüle laufen in 5 Minuten nur 3 ccm dickklebrigen, dunklen Blutes ab.

11h 15—16′: Aderlaß aus der rechten Carotis. In 1 Minute 27 ccm, im ganzen 30 ccm Blutentnahme. Es bleiben also nur 141 Blut mit 21,2 g Hgl.

11h 22′: 11,29% Hgl. Es sind 47 ccm Gewebsflüssigkeit in die Blutbahn übergetreten. Blutmenge 188 ccm. Tier sehr matt.

12h 07′: 11,96% Hgl. Blutmenge 177. Schwere Dyspnöe. Sehr elend.

$3^h\ 30'$: 12,74% Hgl. Blutmenge 166. Es haben also seit $11^h\ 22'$ noch 22 ccm die Blutbahn verlassen. Mittelschwere Dyspnöe, Atmung 52. Tier hat sich erholt.

5^h: 9,05% Hgl. Mittlere Dyspnöe. Blutmenge 234. Es sind 68 ccm Flüssigkeit in die Blutbahn übergetreten.

8. II. 17.

$11^h\ 43'$: 9,1% Hgl. Blutmenge 233. Atmung 42. Keine Dyspnöe.

9. II. 17.

12^h: 7,9% Hgl. Keine Dyspnöe. Tier munter. Blutmenge 268.

Ergebnis.

Mittelstarke Vergiftung. Anstieg des Hgl um fast 3%. Der Aderlaß gelingt nicht aus der Vene, muß aus der Carotis vervollständigt werden. 6 Minuten danach ist durch Nachströmen von 47 ccm Gewebswasser (Aderlaßmenge 30 ccm) der Hämoglobingehalt unter den Normalwert gesunken, erhebt sich in den folgenden Stunden etwas darüber und sinkt sofort wieder. Zuletzt liegt er am 2. und 3. Vergiftungstage zwischen 8 und 9% (Anfangswert 12,2%) bei gutem Allgemeinbefinden des Tieres.

Versuch 19. Katze 2,6 kg (Abb. 13).

7. II. 17.

$4^h\ 30'$: 10,14% Hgl. Blutmenge 182 mit 18,46 g Hgl. Atmung 42..

$4^h 42'-5^h 01'$: Phosgenvergiftung **1605** ct.

9^h: Atmung 40.

8. II. 17.

$10^h\ 35'$: **15,73**% Hgl. Blutmenge 117. 65 ccm Flüssigkeit haben die Blutbahn verlassen. Atmung 72. Mittelstarke Dyspnöe.

$10^h\ 55'$: Äthernarkose ohne Erregung.

11^h: Aufgebunden. Präparation der Vena jugularis.

$11^h\ 08'-13^h$: Aderlaß aus der Vena jugularis. Mit leichter Massage in 15 Minuten 25 ccm Blut entnommen. Es bleiben also 92 Blut mit 14,53 g Hgl.

Abb. 13. Vers. 19. 2,6 kg. 7. II. 17.

$11^h\ 28'$: 11,80% Hgl. Blutmenge 123. Es sind also 31 ccm Gewebsflüssigkeit in die Blutbahn übergetreten. Schwerste Dyspnöe.

12^h: 13,72% Hgl. Mittelstarke Dyspnöe. Atmung 70. Blutmenge 114. Es haben also noch 9 ccm die Blutbahn verlassen.

5^h: 10,84% Hgl. Blutmenge 134. Es sind 20 ccm Flüssigkeit in die Blutbahn übergetreten. Atmung 52. Mittlere Dyspnöe.

9. II. 17.

$11^h\ 45'$: **10,20**% Hgl. Blutmenge 142. Keine Dyspnöe.

Ergebnis.

Mittelstarke Vergiftung. Anstieg des Hgl um $5^1/_2$%. Aderlaß von 25 ccm Blut aus der Vena jugularis unter Massage. 15 Minuten danach sind 31 ccm Flüssigkeit in die Blutbahn übergetreten und der Hgl-Wert um 4% gefallen. Danach erfolgt ein geringer, kurz dauernder Wiederanstieg um 2%. Am zweiten Tage nach der Vergiftung ist der Ausgangswert des Hgl erreicht.

Versuch 21. Katze 2,2 kg (Abb. 14).

8. II. 17.

4h 28': 11,71% Hgl. Blutmenge 154 mit 18,05 g Hgl. Atmung 50.

4h 45'—5h 04': Phosgenvergiftung **1615** ct.

10h: Atmung 48.

9. II. 17.

9h 30: 21,03% Hgl. Blutmenge 86. Flüssigkeitsverlust des Blutes 68 ccm. Atmung 64. Mittlere Dyspnöe.

10h 28': Äthernarkose. Ruhig.

10h 37'—38': Aderlaß aus der Carotis, 22 ccm in 1 Minute. Guter Ablauf. Es bleiben also 64 Blut mit 13,5 g Hgl.

10h 46': 16,60% Hgl. Blutmenge 81. Übertritt von Gewebswasser 17 ccm. Schwere Dyspnöe.

11h 30': 15,87% Hgl. Blutmenge 85. Es sind noch 4 ccm Gewebsflüssigkeit nachgeströmt. Atmung 72.

2h 45': 16,76% Hgl. Blutmenge 81. Mittlere Dyspnöe. Ziemlich munter. 10. II. 17.

12h 15': 11,23% Hgl. Blutmenge 120. Leichte Dyspnöe. Atmung 52.

Abb. 14. Vers. 21. 2,2 kg. 8. II. 14.

Ergebnis.

Vergiftung mit mittelschwerer Dyspnöe und fast 100% Bluteindickung. Der arterielle Aderlaß von 22 ccm bewirkt Absinken der Hämoglobinkonzentration auf die Hälfte durch Übertritt von 21 ccm Gewebswasser. Nach vorübergehendem Anstieg ist am folgenden Tage der Hämoglobingehalt schon wieder auf dem Ausgangswert bei nur noch geringer Atemnot.

Versuch 22. Katze 2,7 kg (Abb. 15).

8. II. 17.

4h 43': 11,71% Hgl. Blutmenge 189 mit 22,12 g Hämoglobin.

4h 45'—5h 04': Phosgenvergiftung **1615** ct.

10h: Atmung 78. Matt.

9. II. 17.

10h 30': 20,47% Hgl. Blutmenge 108. Flüssigkeitsverlust des Blutes 81 ccm. Atmung 48. Leichte Dyspnöe.

11h 04': Äthernarkose. Unruhig.

11h 20—21': Aderlaß von 27 ccm aus der Carotis. Es bleiben also 81 Blut mit 16,59 g Hgl.

11h 26: 14,27% Hgl. Blutmenge 116. Es sind 35 ccm Gewebsflüssigkeit in die Blutbahn übergetreten. Mittlere Dyspnöe.

12h 15': 16,32% Hgl. Mittlere Dyspnöe. Atmung 60. Blutmenge 102. 14 ccm Flüssigkeit haben die Blutbahn verlassen.

Abb. 15. Vers. 22. 2,7 kg. 8. II. 17.

2h 55': 15,66% Hgl. Blutmenge 106.

10. II. 17.

12h: 15,80% Hgl. Blutmenge 105. Leichte Dyspnöe. Munter.

Ergebnis.

Vergiftung mit leichter bis mittlerer Dyspnöe und sehr starker Bluteindickung. Aderlaß von 27 ccm Blut aus der Carotis bewirkt Einströmen von 35 ccm Gewebswasser und Verminderung der Hämoglobinkonzentration von 20,5 auf 14,3%. Danach nimmt der Hgl-Gehalt wieder um 2% zu und hält sich auch am zweiten Vergiftungstage noch zwischen 15 und 16% bei einem Anfangswert von 11,7%.

Diese Versuche ergeben, daß ein Aderlaß von 10 ccm pro Kilo, entsprechend etwa 700 ccm beim Menschen, auf der Höhe der Gaserkrankung vorgenommen, stets eine sehr erhebliche reaktive Blutverdünnung durch Einströmen von Gewebswasser hervorruft; sie kann an Menge sogar die abgelassene Blutmenge übertreffen. Sie tritt sofort beim Aderlaß ein. Danach kommt es bisweilen zu einem vorübergehenden Wiederanstieg der Hämoglobinzahlen. Diese aber erreichen niemals den hohen Wert vor dem Aderlaß. Die Hämoglobinwerte fallen darauf wieder ab und sinken bis zum folgenden Tage meistens zum oder unter den Anfangswert. Es ist das verständlich, weil ja mit dem Aderlaß auch eine beträchtliche Menge von roten Blutkörperchen aus der Gefäßbahn entfernt werden. So kommt es, daß am Tage nach dem Aderlaß die Hämoglobinkonzentration meist wieder normal ist, während sonst bei der Gaserkrankung dieser Wert erst nach 4—6 Tagen erreicht wird. Da nach dem Überschreiten des Höhepunktes der Erkrankung auch ohne Aderlaß die Hämoglobinwerte absinken, so summieren sich diese beiden Vorgänge zu einem besonders steilen Fall der Hämoglobinkurve.

Es wurde in dem Teil über experimentelle Pathologie (S. 110) die merkwürdige Tatsache betont, daß auf der Höhe der Gaserkrankung eine große Menge Blutplasma nach den Lungen hin ausgetreten ist, ohne daß ein Nachströmen von Gewebswasser erfolgt. Die Ursachen hierfür wurden erörtert. Die soeben geschilderten Versuche zeigen, daß jedenfalls auf der Höhe der Gaserkrankung genügende Mengen von Wasser in den Geweben vorhanden sind, die nach dem Aderlaß in kürzester Zeit in die Blutbahn übertreten können. Wenn auf der Höhe der Gaserkrankung ein Nachströmen von Gewebsflüssigkeit in die Blutbahn meist nicht eintritt, so wird das vermutlich daran liegen, daß bei der Gaserkrankung der Plasmaverlust des Blutes allmählich erfolgt, während beim Aderlaß eine plötzliche, mit Verringerung des Capillardrucks einhergehende Verminderung der Blutmenge eintritt.

Das Wichtigste ist jedenfalls, daß durch den Aderlaß eine dauernde Blutverdünnung zustande kommt, und daß niemals der vorherige hohe Hämoglobinwert wieder erreicht wird. Infolgedessen kommt es zur Erleichterung und Beschleunigung des Kreislaufes und zur Entlastung des Herzens, das nicht mehr seine Kraft an der Bewegung des zähen, teerartigen Blutes vergeuden muß. Es wird im nächsten

Abschnitt noch weiter zu erörtern sein, daß außerdem durch den Aderlaß die venöse Seite des Kreislaufs entlastet und dadurch die Herztätigkeit verbessert wird.

Die Frage, woher das Gewebswasser stammt, welches nach dem Aderlaß in die Blutbahn einströmt, kann hier nur kurz gestreift werden. Aus den Untersuchungen von Engels[1]) ergibt sich, daß die Muskeln das wichtigste Wasserdepot des Körpers darstellen. Es wird also auch in diesem Falle der größte Teil des Wassers aus den Muskeln stammen. Ob ein Teil außerdem noch direkt aus den Lungen zurückströmt, und ob infolgedessen durch den Aderlaß unmittelbar eine Verringerung des Lungenödems bewirkt wird, läßt sich bisher nicht mit Sicherheit entscheiden. Jedenfalls bedingt aber die nach dem Aderlaß eintretende Erleichterung und Beschleunigung des Kreislaufes auch eine Verbesserung der Atmung und vermag auch deshalb den Allgemeinzustand des Kranken günstig zu beeinflussen.

Da auf der Höhe der Erkrankung, wie sich das auch bei den Tierversuchen zeigte, der Aderlaß wegen der teerartigen Beschaffenheit des Blutes häufig auf große Schwierigkeiten stößt, ist es empfehlenswert, in schweren und mittelschweren Fällen einen ausgiebigen Aderlaß prophylaktisch, d. h. vor dem Eintritt der schwersten Symptome zu machen. Die Erfolge dieses Vorgehens sind günstige, besonders wenn vorher das Herz (durch Strophantin, s. u. S. 280) gekräftigt wird.

Man hat vorgeschlagen, den blutigen Aderlaß durch den sog. unblutigen zu ersetzen. Durch die Untersuchungen von Plaskuda, v. Tabora, v. d. Velden ist festgestellt, daß man durch proximale Abbindung der vier Gliedmaßen bei erhaltenem arteriellen Blutzufluß eine starke nervöse Stauung in diesen Gefäßgebieten erzielen kann, wodurch bis zu $^1/_5$ der Gesamtblutmenge beim Menschen in den Extremitäten angehäuft werden kann. Dadurch wird der venöse Teil des Kreislaufes entlastet. Der Venendruck sinkt, die Herzfüllung wird vermindert, die Atemnot nimmt ab, und außerdem kommt es zu einer mehr oder weniger stark ausgesprochenen Blutverdünnung im Rumpfkreislauf, d. h. in dem nicht in die Abbindung einbezogenen Gefäßgebiete.

Von den Velden hat durch besondere Versuche an phosgenvergifteten Katzen festgestellt, daß man schon während einer halbstündigen Abbindung der vier Gliedmaßen eine Abnahme des Hämoglobingehaltes um 1—2% nachweisen kann, und daß nach dem Lösen der Stauungsbinden die Abnahme sogar bis auf 3,5—5% zunehmen kann. Diese Wirkung ist wiederholt hervorzurufen; nach einigen Stunden erfolgt dann Wiederanstieg der Hämoglobinzahlen. Im Anfang der Extremitätenstauung kommt es dagegen manchmal zu einer

[1]) Schmiedebergs Archiv 51, 346.

vorübergehenden Zunahme der Bluteindickung, so daß man aus diesem Grunde das Verfahren beim vergifteten Menschen nicht empfehlen darf.

Von den Versuchen seien hier nur drei Beispiele wiedergegeben.

Versuch VIII zeigt den Einfluß der Stauung in einem Fall schwerer Vergiftung.

Versuch VIII. Katze A, weißgrau, 2 kg (Abb. 16).

Zeit	Hgl %	Vergiftungssymptome
2. II. 17		
4h 55′	11,6	
5h 16′—36′		**1340** ct Phosgenvergiftung.
3. II. 17		
9h 50′	18,22	Mittlere starke Dyspnöe. Kaum Blut aus Ohr zu erhalten.
9h 54′		Abbindung der 4 Extremitäten. Ist anfangs
10h 15′	16,71	sehr unruhig, beruhigt sich bald.
10h 25′		Abnahme der Binden.
10h 30′		Jaktationen. Vorübergehend sehr unruhig.
11h 38′	14,57	
12h 06′	14.37	Mittlere Dyspnöe. Blut besser aus Ohr zu erhalten.
4h 15′	15,85	Sehr matt. Dyspnöe mittel bis stark.
5. II. 17	Exitus letalis	

Ziemlich starke Vergiftung. Die Abbindung setzt den Hgl-Wert um 1,5% herab. Die Abnahme setzt sich in den der Bindenlösung folgenden 2 Stunden um weitere 2,3% fort, so daß die Gesamtabnahme infolge der einen halbstündigen Abbindung ca. 3,8% Hgl beträgt. 4 Stunden später zeigt sich ein leichter Anstieg um 1,5%.

In Versuch V ist die Wirkung zweimaliger Abbindung bei einem Fall leichter Vergiftung zu sehen.

Abb. 16. Vers. VIII. 2,0 kg. 2. II. 17.

Versuch V. Katze A, schwarzweiß, 2,4 kg (Abb. 17).

Zeit	Hgl %	Vergiftungssymptome
1. II. 17		
3h 45′	8,57	
4h 23—39′		**1088** ct Phosgenvergiftung.
3. II. 17		
10h 20′	11,12	Leichte Dyspnöe, sehr ruhig.
10h 40′		Abbindung der 4 Extremitäten, liegt ruhig.
11h 05′	8,68	
11h 20	9,90	
11h 22′		Abnahme der Binden, unverändert gegen vorher.

Zeit	Hgl %	Vergiftungssymptome
12h 22′	9,0	Frißt; leichte Dyspnöe.
4h 03′	9,4	
4h 04′		Abbindung der 4 Extremitäten. Sitzt ruhig im Kasten.
4h 14′	8,47	
4h 36′	8,21	
4h 37′	8,21	Abnahme der Binden.
5h 37′	8,56	Leichte Dyspnöe.
3. II. 17		
11h 15′	9,21	Leichteste Flankenatmung.

Abb. 17. Vers. V. 2,4 kg. 1. II. 17.

Leichte Vergiftung. Während der Abbindungen jedesmal Heruntergehen der Hgl-Werte um 1,2–2,5%. Die Abnahme hält auch nach Lösung der Binden eine Stunde an. Eine Steigerung der Werte während der Abbindungen ist nicht nachweisbar.

Versuch IV läßt den geringfügigen Anstieg des Hämoglobingehaltes während der Stauung und erst den darauffolgenden Abfall erkennen.

Versuch IV. Katze B. braunweiß, 2,3 kg (Abb. 18).

Zeit	Hgl %	Vergiftungssymptome
30. I. 17		
4h	13,0	
4h 24–40′		**1280** ct Phosgenvergiftung.
31. I. 17		
10h 30′	12,72	Keine merkliche Dyspnöe, frisch.
11h		Matter.
3h 40′	13,99	Leichte Dyspnöe, sonst munter.
4h		Abbindung der 4 Extremitäten. Etwas unruhig.
4h 25′	15,42	
4h 45′	13,99	Wert gewonnen an einer gestauten Hinterpfote.
4h 48′		Abnahme der Binden.
5h 08′	12,32	Geringe Dyspnöe.
1. II. 17		
9h 30′	10,48	Ganz frisch, leichte Flankenatmung.
9h 45′		Abbindung der 4 Extremitäten, vorübergehend unruhig.
10h 15′	11,78	
10h 16′		Abnahme der Binden.
10h 36′	10,56	Speichelt etwas.
3. II. 17		
5h	12,97	Ist munter, speichelt noch leicht.

Leichte Vergiftung, während der Abbindungen Anstieg des Hgl-Wertes um 1,5 resp. 1,2%.

Auf eine weitere Möglichkeit, beim Menschen eine Blutverdünnung herbeizuführen, hat Blank in klinischen Versuchen hingewiesen. Trotzdem dieselben im Abschnitt über Klinik der Gaserkrankung ausführlicher geschildert werden, müssen sie doch hier kurze Erwähnung finden. Blank konnte an zahlreichen Gaskranken (und an einem Rekonvaleszenten) feststellen, daß sich nach ausgiebigem Schwitzen eine beträchtliche Blutverdünnung nachweisen läßt. Es stimmt das vortrefflich mit den kürzlich veröffentlichten Beobachtungen von W. Groß und O. Kestner[1]), welche nach starker Muskelarbeit im Hochgebirge und dadurch bedingtem starkem Schwitzen eine deutliche Blutverdünnung durch Übertritt von Wasser in die Blutbahn (hauptsächlich aus den Muskeln) fanden. Hierdurch ist also eine weitere und unschädliche Möglichkeit geboten, bei Gaskranken der Bluteindickung entgegenzuwirken und Gewebswasser in die Blutbahn zu befördern.

Abb. 18. Vers. IV. 2,3 kg. 30. I. 17

II. Intravenöse Infusion von physiologischer Kochsalzlösung.

Zur Bekämpfung der Bluteindickung sind schon frühzeitig seitens der behandelnden Ärzte intravenöse Einspritzungen von physiologischer Kochsalzlösung vorgenommen worden. Die Urteile lauten verschieden. Schädliche Folgen sind in praxi wohl kaum zur Beobachtung gekommen. Ein Teil der Beobachter hält die Maßnahme für unschädlich, vermißte aber eine günstige Wirkung und sieht daher die Infusion für überflüssig an. Andere dagegen sahen günstige Erfolge und empfehlen daher die Maßnahme dringend. Bei der Beurteilung der Erfolge ist aber zu berücksichtigen, daß von der Mehrzahl der Ärzte die Infusion in unmittelbarem Anschluß an einen ausgiebigen Aderlaß vorgenommen wird, und man daher nicht zu unterscheiden vermag, inwieweit eine Besserung des Kranken durch den schon für sich allein wirksamen Aderlaß verursacht ist oder durch die Infusion unterstützt wurde. Tatsächlich ist im Laufe der Zeit die Kochsalzinfusion immer mehr eingeschränkt und zugunsten des Aderlasses verlassen worden.

Die nachstehenden Experimente sollen Wirkungsweise und Wirkungsbereich der intravenösen Einspritzung von Kochsalzlösung feststellen.

Von vornherein ließ sich über die Zweckmäßigkeit dieses Verfahrens nichts voraussagen, denn durch die intravenöse Einspritzung wird aller-

[1]) W. Groß und O. Kestner, Über die Einwirkung der Muskelarbeit und des Schwitzens auf Blut und Gewebe. Zeitschr. f. Biol. 70, 187. 1919.

dings das Blut zweifellos verdünnt, andererseits führt man aber in die Blutbahn Flüssigkeitsmengen ein, welche wieder in die Lunge übertreten und das Exsudat erhöhen können. Ist doch aus Untersuchungen von Sahli und anderen bekannt, daß intravenöse Kochsalzinfusion das Zustandekommen von Lungenödem begünstigt. Es konnte also nur der Versuch entscheiden.

Abb. 19. Vers. 59 A. 3,0 kg. 23. X. 16.

Wir haben schon oben (S. 232 ff.) über die Injektionen von hypertonischer Kochsalzlösung ausführlich berichtet, die zum Zwecke vorgenommen wurden, um die Ödemflüssigkeit aus der Lunge durch osmotischen Zug zu entfernen. Dabei haben wir geschildert, daß in der Tat sehr schnell eine Verdünnung des Blutes eintritt, und zwar so weit, daß annähernd die normale Konzentration erreicht wird. Indessen war der Erfolg sehr vorübergehend, und der Zustand der Tiere verschlechterte sich eher, als daß er sich besserte. — Bei den Versuchen mit isotonischer Kochsalzlösung war das Ergebnis günstiger.

Die eingespritzten Mengen wurden in den verschiedenen Versuchen so gewählt, daß sie dem aus den Hämoglobinbestimmungen berechneten Flüssigkeitsverlust des Blutes entsprachen oder darunter blieben. Die Versuchsanordnung war die gleiche wie bei den Versuchen mit hypertonischer NaCl-Lösung (S. 233).

Abb. 20. Vers. 59 B. 3,0 kg. 28. X. 16.

Wir begnügen uns mit der Wiedergabe von 2 Beispielen: eines, bei dem der Tod trotz deutlicher Abnahme der Bluteindickung eintrat, ein zweites, das in Genesung ausging.

Versuch 59 A (Abb. 19). Katze 3 kg. Phosgenvergiftung 1000 ct bewirkt Zunahme des Hb-Gehaltes von 12,24 auf 18,73%. Von 210 Blut sind 73 ccm Plasma ausgetreten. Schwerste Dyspnöe. Tier in extremis. Einspritzung von 73 ccm 0,9 proz. Kochsalzlösung bewirkt Absinken der Hb-Zahl auf 13,5%. $^3/_4$ Stunden später aber ist der Wert wieder auf 16,86% gestiegen. Kurz darauf stirbt das Tier. Die schwere Dyspnöe hat bis zum Ende unverändert angehalten. Lungengewicht 27,6 g pro Kilo.

Versuch 59 B (Abb. 20). Katze 3 kg. Phosgenvergiftung 1000 ct bewirkt Anstieg der Hb-Zahl von 12,72 auf 16,65%. Von 210 Blut sind 50 ccm Plasma

ausgetreten. Einspritzung von 47 ccm physiologischer Kochsalzlösung bewirkt Absinken der Hb-Zahl auf nur 15,09%. Diese geringe Blutverdünnung gleicht sich nach $1^1/_4$ Stunden vollständig aus, daran schließt sich aber das normale allmähliche Absinken der Hb-Zahlen. Die Dyspnöe bleibt unbeeinflußt, das Tier erholt sich völlig und wird nach 8 Tagen zu anderen Zwecken getötet. Lungengewicht 12 g pro Kilo.

Aus Versuchen, die ähnlich den hier geschilderten verliefen, ergibt sich, daß die Einspritzung von physiologischer Kochsalzlösung in Mengen, welche den berechneten Flüssigkeitsverlust des Blutes nach der Phosgenvergiftung nicht übersteigen, ein sofortiges Absinken der Hämoglobinkonzentration bewirkt. Diese Blutverdünnung dauert aber nur kurze Zeit an. Die eingespritzte Flüssigkeit verläßt die Blutbahn schnell wieder und tritt in die Gewebe über. Nach einigen Stunden ist meist die Blutverdünnung ganz oder teilweise ausgeglichen, nur manchmal dauert sie länger an. Auffallend war, daß häufig, wenn die Hämoglobinzahlen wieder angestiegen waren, sich daran das normale Absinken der Hb-Kurve und damit die Heilung anschloß. Ob dieser Vorgang auch ohne die Einspritzung erfolgt wäre oder durch die Anlage eines Flüssigkeitsdepots in den Geweben unterstützt wird, läßt sich im Einzelfall nicht unterscheiden. Sicher ist, daß durch die Injektion keine Verschlechterung der Dyspnöe bewirkt wird, und daß im Gegensatz zur Einspritzung hypertonischer Lösungen keine schnelltödlichen Zufälle sich an die Injektion anschließen. (In Versuch 59A lag das Tier schon vor der Einspritzung in den letzten Zügen.) Ebensowenig fanden sich in dieser Versuchsreihe so abnorm hohe Lungengewichte wie nach der hypertonischen Einspritzung. Die meisten Tiere starben in dieser Versuchsreihe nach $2^1/_2$—6 Tagen. Derartige Spättodesfälle sind bei der gewählten Vergiftungsstärke auch ohne Kochsalzeinspritzung zu beobachten. Es ergibt sich also aus dieser Versuchsreihe, daß die Einspritzung physiologischer Kochsalzlösung bei der Phosgenvergiftung keinen nachweisbaren Schaden hervorruft und eine vorübergehende Herabsetzung der erhöhten Blutkonzentration bewirkt. — Für eine Therapie der Vergiftung beim Menschen ergibt sich also, wenn wir unsere obigen Erfahrungen mit hypertonischer Kochsalzlösung, die aus anderer Indikation als zur Verdünnung des Blutes angestellt wurden, noch einbeziehen, daß die Einspritzung hypertonischer Kochsalzlösung zu verbieten ist, Infusion physiologischer Kochsalzlösung aber nicht widerraten zu werden braucht. Doch ist der Erfolg auf die Bluteindickung nur ein vorübergehender, während nach dem Aderlaß eine dauernde Blutverdünnung eintritt. Es tritt daher die Infusion an Wirksamkeit gegen den Aderlaß beträchtlich zurück. Das dürfte auch der Grund sein, weshalb die Kochsalzinfusion allmählich immer weniger angewendet wird. Immerhin kann man die Infusion zur vorübergehenden

Verstärkung der Wirkung des Aderlasses gelegentlich benutzen. Die Gefahr, durch die Einspritzung von physiologischer Kochsalzlösung eine Zunahme des Lungenödems zu bewirken, braucht dabei nicht sehr hoch angeschlagen zu werden. Daß bei Herzschwäche und Stauung im Venensystem die Infusion unter Umständen kontraindiziert ist, wird weiter unten ausgeführt werden.

Nach den Beobachtungen von A. Mayer soll Ringersche Flüssigkeit die Blutbahn weniger schnell verlassen als physiologische Kochsalzlösung. Versuche an gasvergifteten Tieren haben wir bisher darüber nicht angestellt. Ebensowenig über die Frage, ob Zusatz von Kolloiden (Gummi arabicum u. dgl.) zur Infusionsflüssigkeit irgendwelche Vorteile bei Gaskranken bietet und zu länger dauernder Blutverdünnung führt. —

Wo eine ausreichende Flüssigkeitsaufsaugung von den Verdauungswerkzeugen aus noch stattfindet, kann die Flüssigkeitszufuhr zum Blute noch durch reichliches Wassertrinken oder durch Tropfklistiere unterstützt werden, doch tritt die Wirksamkeit dieser Maßnahme gegenüber dem Aderlaß und der Kochsalzinfusion durchaus zurück.

Zusammenfassung. Zur Bekämpfung der mittelbaren Folgen des Lungenödems: der Bluteindickung, haben wir folgende Maßnahmen kennengelernt.

1. Ein reichlicher Aderlaß bewährt sich entsprechend den theoretischen Voraussetzungen als ein ausgezeichnetes Mittel. Er führt, wie in Tierversuchen gezeigt wurde, nicht nur sehr schnell eine Blutverdünnung herbei, sondern erhält sie auch für längere Zeit, so daß die ursprüngliche starke Eindickung nicht wieder eintritt; des weiteren zeigt er einen günstigen Einfluß auf den gesamten Krankheitsverlauf. Auch der sog. unblutige „Aderlaß" durch Extremitätenstauung bringt deutliche Blutverdünnung zustande, doch ist seine Anwendung beim Menschen zu widerraten, da die Tierversuche gelegentlich eine — wenn auch kurz dauernde, so doch deutliche — Erhöhung der Bluteindickung während der Stauung zeigen.

Auf die Blutverdünnung durch Schwitzen wird kurz hingewiesen.

2. Intravenöse Injektion von physiologischer Kochsalzlösung. Die Folgen von Einspritzung hypertonischer Kochsalzlösung sind bereits oben (Abschnitt C, II, S. 232) geschildert. Das Ergebnis von Injektionen physiologischer Kochsalzlösung stimmt hiermit überein, insofern auch dadurch schnell eine starke Verdünnung des Blutes eintritt; aber

auch sie ist im Gegensatz zu der im Anschluß an einen Aderlaß auftretende Verdünnung vorübergehend; der Einlauf von physiologischer Kochsalzlösung ist jedenfalls unschädlich, während die Einspritzung hypertonischer Kochsalzlösung ungünstig war. Auf die Möglichkeit zur Blutverdünnung durch Trinken und Tropfklistiere wird hingewiesen.

F. Behandlung der Kreislaufschwäche.

Zu den weiteren mittelbaren Folgen der Lungenveränderungen gehört außer der Bluteindickung, die Schädigung des Kreislaufs. Mit den Mitteln diese zu bekämpfen, beschäftigt sich der vorliegende Abschnitt.

I. Aderlaß.

Bei der Entwicklung der Herzschwäche und dem Auftreten eines Kreislaufshindernisses in der Lunge kommt es zur Stauung im venösen Teil des Gefäßsystems und zur Überlastung des rechten Herzens. Auch gegen diese Zustände erweist sich der Aderlaß als wirksames Mittel. Schon seit langem wird von den Praktikern bei Herzmuskelschwäche mit starker Stauung im kleinen und großen Kreislauf und Versagen des rechten Herzens der Aderlaß mit Erfolg angewendet. Moritz und v. Tabora haben durch Venendruckmessungen den entlastenden Einfluß, der durch Wegnahme größerer Blutmengen auf der venösen Seite des Kreislaufs erzielt wird, objektiv feststellen können. Der gesteigerte Venendruck fällt danach schnell zur Norm, Herz und Lunge werden entlastet, die Atemnot schwindet, die Herztätigkeit hebt sich.

Macht man den Aderlaß aus dieser Indikation, so ist klar, daß es zwecklos und schädlich ist, wenn man unmittelbar nachher das eben entleerte Venensystem durch Infusion von größeren Mengen von Kochsalzlösung wieder auffüllt. Auch hieraus ergibt sich also, daß der Anwendungsbereich der Kochsalzinfusion beschränkt ist, während der Aderlaß in allen Fällen mittlerer und schwerer Gasvergiftung angezeigt ist und seine segensreiche Wirkung entfaltet.

II. Herz- und Kreislaufsmittel.

a) Campher und Coffein.

Campher und Coffein, in nicht zu kleinen, und unter Umständen wiederholten, Gaben unter die Haut gespritzt, erweisen sich als kräftige Analeptica für das Herz und den Kreislauf und besitzen außerdem eine erregende Wirkung auf das Zentralnervensystem, wodurch ein etwa gleichzeitig vorhandener Chock günstig beeinflußt wird. Besonders zweckmäßig wird es auch sein vor einem Transport, welcher erfahrungs-

mäßig die Kranken immer stark mitnimmt, eine ausreichende Dosis Coffein und Campher zu geben.

b) Digitalis und Strophantus.

Als die wichtigsten und wirksamsten Herzmittel bei der Kampfgaserkrankung haben sich die Präparate der Digitalisgruppe (Digitalis und Strophantus) bewährt. Über ihre Anwendung ist ganz im allgemeinen zu sagen, daß es keinen Zweck hat, in den ersten Tagen der Gasvergiftung diese Arzneimittel per os zu geben, denn bekanntlich dauert es dann etwa 17—22 Stunden, bis die Wirkung eintritt, und bis dahin ist der Kranke entweder tot oder hat den Höhepunkt der Krankheit auch so überwunden. Man muß sie also intravenös oder intramuskulär einspritzen.

Sehr geeignet zur Anwendung ist Strophantinum christallisatum (g-Strophantin), das am besten in einer Einzeldosis von $^1/_4$ mg sehr langsam unter Kontrolle des Pulses in die Venen gespritzt wird. Manchmal fühlt man schon vor Einspritzung der vollen Dosis den Puls sich auffallend bessern und kann dann die Injektion abbrechen. Meist wird man mit einer Einspritzung auskommen. Sonst wiederholt man sie nach etwa 4 Stunden. Die Menge von $^3/_4$ mg in 24 Stunden soll nicht überschritten werden.

Statt g-Strophantin kann man auch amorphes Strophantin, Digipurat, Digalen oder irgendein anderes der zahlreichen, zur Injektion geeigneten Digitalispräparate verwenden.

Die Wirkung bei Herzschwäche ist vortrefflich. Die Besserung des Pulses ist meist schon unmittelbar im Anschluß an die Einspritzung zu fühlen. Aber geradeso wie beim Aderlaß ist es auch hier zweckmäßig, nicht abzuwarten, bis die Erkrankung ihren Höhepunkt erreicht hat und deutliche Herzschwäche eingetreten ist, sondern die Strophantininjektion prophylaktisch zu machen, solange das Herz noch gut ist. Man gibt dann dem Herzen von vornherein ein Kräftigungsmittel auf den Weg. Denn da die Prognose der Erkrankung sehr wesentlich vom Herzen mit bestimmt wird, ist es ratsam, dieses von Anfang an so kräftig als möglich zu halten.

Es hat sich sehr gut bewährt, in allen mittelschweren bis schweren Fällen von Gaserkrankung bei der Einlieferung ins Lazarett oder sobald sich stärkere Krankheitserscheinungen zeigen, die prophylaktische Strophantininjektion zu machen. 15—20 Minuten später, wenn die Herzwirkung voll eingetreten ist, schließt man dann — wie oben erwähnt — zweckmäßig den Aderlaß daran. Die Verbindung dieser beiden Maßnahmen hat sich als außerordentlich segensreich erwiesen.

Wird das Herz trotzdem schlecht, so kann man die Einspritzung am ersten Tage noch zweimal, am folgenden Tage, wenn nötig, noch

dreimal wiederholen. Meist wird man aber mit einer einmaligen Dosis auskommen. Weitere Gaben sollen nur dann eingespritzt werden, wenn der Zustand des Herzens es erfordert.

Da der Zustand des Herzens in der Rekonvaleszens noch längere Zeit labil bleibt, und da etwaige Komplikationen (Pneumonie) nach dem Überstehen des Ödemstadiums noch größere Anforderungen an das Herz stellen können, hat es sich als zweckmäßig erwiesen (Jamin), an den folgenden Tagen noch kleine Digitalisdosen (z. B. 3—5 mal täglich 10—15 Tropfen Digipurat oder pulv. fol. Digitalis oder dgl.) per os weiter zu geben.

c) *Blutdrucksteigernde Mittel.*

Dieselben sind schon auf S. 259 ff. gelegentlich der Erörterung der Asthmamittel besprochen worden.

Suprarenin macht starke Gefäßverengerung neben einer Anregung der Herztätigkeit; die Wirkung geht schnell vorüber. Bei Gaskranken ist seine Anwendung nicht zu empfehlen, weil gelegentlich unangenehme Zustände wegen hochgradiger Gefäßverengerung auftreten.

Hypophysenpräparate wirken ähnlich wie Adrenalin, nur langsamer und dauernder. Ihre Anwendung wurde in der englischen Literatur empfohlen.

Asthmolysin (Nebenniere + Hypophyse) bewirkt bei gaskranken Tieren mehrstündige Blutdrucksteigerung. Es ist wahrscheinlich, daß die von manchen Ärzten beschriebene, von anderen verneinte günstige Beeinflussung des Zustandes Gaskranker auf dieser Kreislaufswirkung beruht.

Auf Grund wiederholter Angaben über günstige Wirkung des Strychnins bei kampfgasvergifteten Menschen wurden von Gildemeister und Heubner mehrfach Versuche hiermit an phosgenvergifteten Katzen vorgenommen.

Die Ergebnisse sind nicht eindeutig. Das Katzenmaterial war zum Teil so schlecht, daß leicht Überdosierung eintrat, und man bisher nur in einigen Fällen eine blutdrucksteigernde Wirkung feststellen konnte, ohne daß aber dadurch der Ablauf der Krankheit günstig beeinflußt worden wäre.

Im allgemeinen wird man auf die Anwendung dieser Mittel verzichten können, da wir in den Digitalis- und Strophantuspräparaten nachhaltig wirksame Kräftigungsmittel für das Herz besitzen, und außerdem, als schnell und vorübergehend wirkende Analeptica, über Campher und Coffein verfügen.

d) *Blutdrucksenkende Mittel.*

Als man noch nicht wußte, daß der Blutdruck bei der Gaserkrankung herabgesetzt ist, wurde aus verschiedenen Gründen die Anwen-

dung blutdrucksenkender Mittel, wie Amylnitrit, Nitroglycerin u. a. empfohlen. Dieselben sind zu vermeiden, und haben auch bei der Anwendung keinen Nutzen gestiftet.

Bei asphyktischer Blutdrucksteigerung im Stadium schwersten Lungenödems läßt sich der Blutdruck durch Sauerstoffeinatmung herabsetzen. — Daß die Sauerstoffeinatmung in allen Fällen von Asphyxie auch den schädlichen Einfluß des Sauerstoffmangels auf das Herz vermindert oder beseitigt, ist selbstverständlich und braucht daher hier nur erwähnt zu werden.

III. Wärmezufuhr.

Endlich stützt man den Kreislauf und verbessert auch den Zustand der anderen Organe, wie des Zentralnervensystems, wenn man Phosgenvergiftete recht warm hält durch Decken, Wärmflaschen, heiße Getränke, die ja daneben auch eine belebende Wirkung entfalten können, wie Kaffee, Tee. Schon bei etwaigen Transporten wird man an das Vermeiden unnötigen Wärmeverlustes zu denken haben.

Zusammenfassung. Zur Bekämpfung der mittelbaren Folgen des Lungenödems, soweit sie den Kreislauf betreffen, stehen uns eine Reihe vorzüglicher Maßnahmen zur Verfügung.

Im besondern handelt es sich zur Beseitigung der Kreislaufschwäche um folgendes:

1. Frühzeitiger Aderlaß. Hierbei ist eine nachfolgende Infusion physiologischer Kochsalzlösung zu vermeiden, weil man ja gerade das Gefäßsystem entlasten will.

2. Anwendung von Herz- und Kreislaufsmitteln. Besonders Campher und Coffein; ferner Digitalis und Strophantus. Hierbei ist zu beobachten, daß man wegen der recht langsamen Resorption dieser zwei letzten Mittel nur von intravenösen (bzw. intramuskulären) Gaben einen rechtzeitigen Erfolg erwarten kann. — Der Gebrauch von blutdruckbeeinflussenden Medikamenten, blutdrucksteigernden wie -herabsetzenden, wird widerraten.

3. Auf die Bedeutung der Wärmezufuhr wird hingewiesen.

G. Besserung subjektiver Beschwerden, Verhütung von Komplikationen und Nachkrankheiten.

Wir kommen zum letzten Punkt unseres Programms: Wie ist den subjektiven Beschwerden zu begegnen, wie sind Komplikationen und Nachkrankheiten zu verhüten?

Nach dem, was wir im Teil über experimentelle Pathologie erfahren haben, ist es klar, daß wir die Phosgenvergiftung als eine schwere Krankheit anzusehen haben, die — und das ist hier das wichtige — sich, auch bei anscheinend leichtem Verlauf, jederzeit verschlimmern kann. Es bedarf also der Gasvergiftete aufmerksamer Pflege und sorgfältiger und dauernder Überwachung.

Des Hustens ist schon oben (S 263) gedacht. Neben der medikamentösen Behandlung müssen wir aber auch durch die Kost jeden Reiz dazu vermeiden; also alles Krümelige verbieten und darum in irgendwie schwereren Fällen (flüssige oder breiige Kost). Dies hat auch den Vorteil, daß so eine Aspirationspneumonie leichter zu verhüten ist. — Die Beseitigung des Hustens geschieht auch nicht nur wegen der subjektiven Beschwerden, sondern weil jeder Hustenstoß eine Muskelanstrengung bedeutet, die ja am strengsten zu vermeiden ist. — Schon wegen des quälenden Durstes, aber auch in der Absicht das Blut zu verdünnen (s. S. 266) kann man reichlich Getränke (Wasser, Tee, Kaffee) geben. Ob wirklich alkoholische Getränke dabei von Vorteil sind, wie manchmal behauptet wird, ist uns recht zweifelhaft.

Angst und Erregung, die sicher bei keiner schwereren Vergiftung fehlen werden, sind ebenfalls nicht nur der psychischen Gründe wegen zu bekämpfen, sondern weil sie die so wichtige Muskelruhe in Frage stellen. Daß man aber dabei Morphium möglichst vermeiden soll, haben wir schon oben (S. 264) besprochen: das Atemzentrum darf nicht beeinträchtigt werden. Deswegen wird auch Scopolamin besser nicht verwendet. Ist die Beruhigung durch reichliche Sauerstoffdarreichung nicht gelungen, und wünscht man ein arzneiliches Mittel, dann ist eines der gebräuchlichen Schlafmittel in Verbindung mit etwas Kodein gegen den Husten durchaus angebracht. Nur Chloralhydrat, das den Kreislauf schädigt, ist kontraindiziert.

Als Nachkrankheit dieses Lungenödems ist stets eine Sekundärinfektion zu fürchten. Man wird darum für Unterbringung in möglichst staubfreier Luft und eine sorgfältige Mundpflege, besonders bei Schwerkranken und Benommenen, zu achten haben.

Als Prophylakticum gegen die etwaige Pneumonie Optochin zu geben, können wir nicht raten. Denn ein Prophylakticum muß vor allem die Eigenschaft der Unschädlichkeit haben. Es ist bisher keine absolut sichere Medikation angegeben worden, bei der eine Schädigung der Augen, vor allem aber solche auch dauernder Art, in allen Fällen zu vermeiden ist. — Keineswegs soll aber mit dieser Abweisung des Optochins als Prophylakticum über seinen Wert als Heilmittel im Falle einer wirklichen Pneumonie abgeurteilt werden.

Die Erkenntnis, daß wir es bei der Phosphorvergiftung mit einer schweren Erkrankung der Lunge und einer dadurch bedingten Schädi-

gung des Kreislaufs zu tun haben, zwingt auch noch zu einer besondern Sorgfalt bei der Rekonvaleszenz. — Es wird eine — selbstverständlich verschieden lange, aber immerhin beträchtliche — Zeit mit einer Labilität des Kreislaufs und des Herzens zu rechnen sein. Darum ist Schonung besonders in der ersten Tagen nach dem Aufstehen geboten. Größere Anstrengungen sollen jedenfalls mehrere Wochen nach schweren Erkrankungen vermieden werden. Später kann man sich durch geeignete Funktionsprüfung davon überzeugen, wann wieder volle Arbeitsfähigkeit eingetreten ist.

Zusammenfassung: Um Komplikationen und Nachkrankheiten möglichst zu verhüten, ist auf sorgfältige Pflege (Mundpflege) und Überwachung zu sehen; flüssige Kost zu geben. Subjektive Beschwerden sind, abgesehen vom Psychischen, auch wegen etwaiger Muskelanstrengungen zu bekämpfen, so den Hustenreiz, ferner Erregung und Angst; sofern hierfür die Sauerstofftherapie nicht ausreicht, sind Schlafmittel (außer Chloral) anzuwenden; Morphin und Scopolamin zu vermeiden. Optochin als Prophylakticum gegen etwaige Pneumonien wird abgelehnt. Sorgfalt bei der Rekonvaleszenz wird empfohlen.

Zusatz.

Zum Schluß sei hier noch eine Untersuchung Gildemeisters erwähnt, die bisher zu keinem eindeutigen Ergebnis geführt hat, und die sich auch schwer in eine der von uns gestellten Indikationen zur Behandlung einreihen läßt.

Es handelt sich um Versuche mit Injektion von Serum phosgenvergifteter Katzen. — Es ist wiederholt aufgefallen, daß Katzen, die eine starke Phosgenvergiftung überstanden haben, auch gegen eine zweite, womöglich noch stärkere resistent sind. Gildemeister hat zunächst diesen Befund genauer festgestellt, indem er die Tiere (14) sammelte, die eine für die Mehrzahl von Katzen tödliche Vergiftung (von 1000—1400 ct) überstanden hatten, und diese dann mit einer größeren Dosis (1600—2400 ct) ein zweites Mal vergiftete. Im Durchschnitt überleben die schwächere Vergiftung nur etwa ein Viertel aller Katzen, von diesen ein zweites Mal vergifteten Katzen überleben die stärkere Vergiftung aber die Hälfte.

Gildemeister suchte daraufhin, trotz verschiedener theoretischer Bedenken, festzustellen, ob sich nicht die Widerstandsfähigkeit der Katzen vermehrte, wenn er ihnen vor der Vergiftung Serum von Katzen, die eine Vergiftung überstanden hatten, einspritzte. Bei den ersten im Winter angestellten Versuchen erhielt er in der Tat ein Ergebnis,

das für einen Erfolg dieser Therapie zu sprechen schien. Während von 11 unbehandelten Tieren nur 4 (= 36%) am dritten Tage noch lebten, lebten von den behandelten 12 noch 10 (= 83%) oder anders: die Mortalität war durch die Behandlung von 64 auf 17% gesunken.

In späteren, im Sommer angestellten, Versuchen konnte dies Ergebnis aber nicht wieder erhalten werden. Es wurden dabei 18 Tiere, welche mit Serum behandelt wurden, verglichen, mit 19 Tieren, von denen ein Teil unbehandelt blieb, ein anderer an Stelle des Serums Ringer- oder physiologische Kochsalzlösung erhielt; dabei wurde keinerlei Erfolg der Serumbehandlung beobachtet. Der Widerspruch gegenüber den früheren Befunden ist z. Zt. nicht zu erklären. — Überhaupt ist es schwer, wenn wir die Tatsache gewisser Heilungen der Phosgenvergiftung durch Serumeinspritzungen als wahr unterstellen wollen, sie zu deuten. Man wird am ehesten an Erfolge durch die jetzt geübte Proteinkörpertherapie denken können. — Im besonderen hat von der Velden[1]) kürzlich über günstige Erfahrungen bei einer Reihe von Krankheiten berichtet, die mit Bildung von pseudomembranösen und membranösen Ausschwitzungen (Diphtheritis, Dysenterie, Grippepneumonie) einhergehen, unter anderm auch bei der Bronchial- und Lungenerkrankung durch „Gelbkreuz-Gas".

Es ist also möglich, daß das Serum vergiftet gewesener Katzen nur als Lösung indifferenter Proteinkörper in einer gewissen Anzahl von Fällen Erfolg hat.

Schluß.

In dem Abschnitt über die experimentelle Pathologie der Phosgenvergiftung konnte ein abgerundetes und vorläufig befriedigendes Bild dieser Erkrankung gegeben werden. Es liegt in der Natur der Sache, daß bei der Durcharbeitung der experimentellen Therapie das Ergebnis nicht in gleicher Weise erfolgreich sein konnte. Es wird wohl niemals gelingen, alle, auch die schwerstvergifteten Fälle durch Heilmaßnahmen zu retten. Daher wird nach wie vor der größte Wert auf die Prophylaxe, also den Schutz gegen das Einatmen der schädlichen Gase gelegt werden müssen, wie er durch die Masken und Atmungsapparate gegeben ist.

Durch die klare Erkenntnis von dem Wesen der Phosgenvergiftung sind wir aber befähigt worden, ein Schema aufzustellen der verschiedenen Krankheitserscheinungen, welche bei der Phosgenvergiftung einer therapeutischen Beeinflussung zugänglich erscheinen, und auf Grund hiervon die verschiedenen Heilmaßnahmen kritisch und experimentell zu prüfen. Daß sich dabei zahlreiche, von Praktikern und Theoretikern empfohlene Verfahren schon a priori als zwecklos oder sogar schädlich

[1]) Berl. klin. Wochenschr. 1919, Nr. 21, 487.

herausstellten, wird niemanden wundernehmen. Es sei nur an die Ablehnung der Ammoniakeinatmung, der Atropintherapie, der intravenösen Alkalieinspritzung usw. erinnert. Wir betrachten es daher als eine der wichtigsten Erfolge der experimentellen Untersuchung, daß zwecklose und schädliche (Heil-)Verfahren schon von vornherein als solche gekennzeichnet und daher vermieden werden konnten. Dieser negative Teil der Arbeit ist vielleicht theoretisch nicht so interessant, praktisch aber jedenfalls sehr wichtig gewesen.

Auf der anderen Seite konnten eine Reihe von therapeutischen Verfahren, welche in der Praxis aufgefunden worden waren, in ihrer Wirkungsweise aufgeklärt, und ihr Wirkungsbereich festgestellt werden, wie das z. B. mit dem Aderlaß in seinem Verhältnis zur Kochsalzinfusion geschah.

Schließlich ergaben sich im Versuche neue Möglichkeiten für Heilverfahren, wie die Abdichtung der Lungenwände durch Kalk, und die Verminderung des Lungenödems durch intravenöse Einspritzung hypertonischer Zuckerlösungen. Beide Methoden müssen noch in eine Form gebracht werden, die ihre Anwendung beim Menschen möglich macht.

Das am Eingang dieses Abschnittes aufgestellte Arbeitsprogramm konnte im wesentlichen durchgeführt werden. Die wesentlichsten Ergebnisse seien hier noch einmal kurz zusammengefaßt:

Chemische Zerstörung des eingeatmeten Phosgens in den Luftwegen, ehe es die Lungenwände geschädigt hat, ist wegen der schnellen Zersetzlichkeit aussichtslos und hat im Versuche keine Erfolge gezeitigt.

Durch subcutane Einspritzung verdünnter Kalksalzlösungen nach der Vergiftung gelingt es, einen nicht unbeträchtlichen Teil der Tiere zu retten; vermutlich deshalb, weil Kalk die Lungenwände (Capillaren, Alveolarwand?) gegen den Durchtritt von Flüssigkeit abdichtet, und dadurch das Entstehen des Lungenödems erschwert. Kalk durch Stoffe mit geringerer Reizwirkung zu ersetzen, gelang bisher nicht.

Das einmal entstandene Lungenödem läßt sich — wenigstens beim Kaninchen, nicht bei der Katze — durch intravenöse Injektion hochkonzentrierter Zuckerlösung osmotisch aus der Lunge wieder herausziehen. Dadurch gelingt es, die Hälfte der sonst dem sicheren Tode verfallenen Tiere zu retten. Hypertonische Kochsalzlösungen erweisen sich dagegen — bei der Katze — als außerordentlich schädlich.

Von großer Bedeutung ist bei Phosgenvergifteten, besonders im Ödemstadium, möglichste Muskelruhe zur Einschränkung des Atembedürfnisses. Der Nutzen der Sauerstoffeinatmung ergibt sich aus der Tatsache, daß auf der Höhe der schweren Vergiftung Sauerstoffmangel besteht. Die Schädlichkeit bzw. Zwecklosigkeit verschiedener Maßnahmen (z. B. künstliche Atmung, Asthmamittel, Morphin in Dosen, welche das Atemzentrum beeinträchtigen) konnte begründet werden

Gegen die erste direkte Folge des Auslaufens von Flüssigkeit in die Lunge, die Bluteindickung, erwies sich der (ausgiebige) Aderlaß als das souveräne Mittel, während Infusionen von physiologischer Kochsalzlösung von zweifelhaftem Werte sind. Auch durch Schwitzen gelingt es, eine Blutverdünnung herbeizuführen.

Gegen die schädlichen sekundären Folgen des Lungenödems auf Herz und Kreislauf erweisen sich außer der Behebung des Sauerstoffmangels und der Bluteindickung intravenöse Einspritzungen von Strophantus- und Digitalispräparaten, sowie Campher und Coffein von großem Werte.

Wegen der ärztlichen Beeinflussung der subjektiven Beschwerden, der Komplikationen und Nachkrankheiten sei auf die betreffenden Abschnitte verwiesen. —

Alles in allem stehen wir heute der eingetretenen Phosgenvergiftung nicht mehr absolut machtlos gegenüber. Wir können die Leiden der Kranken erleichtern, unnötige Verschlimmerungen vermeiden, den Krankheitsprozeß günstig beeinflussen und dadurch zweifellos eine Reihe von Erkrankten am Leben erhalten, die sonst verloren gewesen wären. Für die Ausbildung der Therapie war dabei von entscheidender Bedeutung, daß die Pathologie der Erkrankung vorher in den Hauptzügen aufgeklärt werden konnte.

Anhang I.

Untersuchung des Afenils durch Gildemeister. Wie schon im Text S. 224 erwähnt, hat Gildemeister mit Afenil als Ersatz von Chlorcalcium Versuche bei der Phosgenvergiftung angestellt. Er ging von der Empfehlung C. Roses aus. Danach soll die intravenöse Injektion dieser Verbindung keine Schädigung des Herzens verursachen. Sie wurde bei Menschen, die an Bronchialasthma usw. litten, in 5—10 proz. Lösung eingespritzt; es kamen bis zu 20 ccm 5 proz. Lösung = 1 g Calciumchloridharnstoff pro dosi zur Anwendung, also viel weniger, als zur wirksamen Bekämpfung des Lungenödems nötig wäre. Die therapeutischen Erfolge hinsichtlich des Asthmas waren angeblich vorzüglich. Gildemeister ging an die Prüfung, weil ihm durchaus denkbar schien, daß ein komplexes und deshalb wahrscheinlich wenig ionisiertes Kalksalz das Herz weniger schädigte, andererseits aber nach allmählicher Zerlegung im Körper die Lungengefäße ebenso gut dichtete wie Chlorcalcium.

Das Präparat hat nach Angabe der Firma die Zusammensetzung: 1 Chlorcalcium + 4 Harnstoff und kommt in zugeschmolzenen Ampullen zu je 10 ccm 10 proz. Lösung in den Handel. Um die Angaben der Fabrik über die Zusammensetzung zu prüfen, wurden 2 Proben in bezug auf N und Ca analysiert.

Stickstoffanalyse nach Kjeldahl. 5 ccm 10 proz. Lösung = 0,5 g Substanz sollen enthalten 160 mg Stickstoff (Molekulargewicht von $CaCl_2 + 4\ NH_2 \cdot CO \cdot NH_2 = 351,45$, desgl. von $4\ N = 112,32$, also Stickstoffgehalt in 0,5 g Substanz $= 0,5 \cdot 112,32 : 351,45$ g = **160** mg. Gefunden wurden zweimal **164** mg.

Ca-Analyse durch Fällung mit Schwefelsäure, Abrauchen und Wägung des $CaSO_4$. 9,458 bzw. 8,891 g Lösung sollen theoretisch ergeben **366** bzw. **344** mg $CaSO_4$, gefunden wurden **350** bzw. **338** mg.

Die theoretischen Werte stimmen mit den gefundenen noch besser überein, wenn man berücksichtigt, daß die Lösung einmal (bei N_2) nach Volumen, das andere Mal nach Gewicht abgemessen wurde. Das spez. Gewicht betrug 1,046. Um auf Volumen zu reduzieren, sind die theoretischen Werte 365 bzw. 344 mg durch 1,046 zu dividieren, wodurch sich ergibt **350** bzw. **329**. Die Lösung ist also, wie sich auch aus der N-Analyse ergibt, ein wenig mehr als 10 proz.

Die Angaben der Fabrik sind also vertrauenswürdig.

Aus den Tierversuchen ergab sich folgendes: Afenil reizt subcutan und intraperitoneal gegeben; subcutan wurden zweimal Hautschädigungen, intraperitoneal einmal ein Erguß in die Bauchhöhle beobachtet. In dieser Beziehung besteht also kein Unterschied gegenüber der gleichwertigen (6 proz.) Chlorcalciumlösung.

Intravenös verursachte einmal die Dosis von 10 ccm/kg, einmal die viermal kleinere, entsprechend 0,6 bzw. 0,15 g kryst. Chlorcalcium pro Kilo, plötzlichen Herztod. Dosen von 1,0 pro Kilo, entsprechend 0,06 kryst. $CaCl_2$, machen den Herzschlag oft unregelmäßig und langsam. Diese unerwünschte Wirkung ist dieselbe wie die einer etwa gleich großen Dosis des einfachen Kalksalzes. Erst Dosen von 0,5 Afenil = 0,03 kryst. $CaCl_2$ pro Kilo sind frei von schädlicher Herzwirkung.

Afenil ist also in bezug auf das Herz nicht ungiftiger als das früher benutzte Kalksalz. Was nun die Wirkung auf das Lungenödem nach Phosgenvergiftung anlangt, so war, wie schon erwähnt, die einmalige intravenöse Injektion von einer Menge, die äquivalent mit 0,06 g $CaCl_2$ + 6 Aq pro Kilo war, ohne jeden Erfolg; ein solcher war aber auch bei der nach unseren Erfahrungen zu kleinen Dosis Kalk nicht zu erwarten. Die schlechten Erfolge der Afenilmedikation erweckten den Verdacht, daß es sich gar nicht um eine Verbindung von Chlorcalcium und Harnstoff, sondern um eine physikalische Mischung handle. Das ist leicht durch eine Molekulargewichtsbestimmung zu entscheiden, z. B. nach dem Gefrierverfahren.

Bei einer Mischung von 1 Chlorcalcium und 4 Harnstoff müssen in sehr verdünnten Lösungen 7 osmotisch wirksame Teile entstehen: $CaCl_2$ zerfällt in die 3 Ionen Ca, Cl und Cl, während die 4 Moleküle des Nichtelektrolyten Harnstoff ungetrennt bleiben. Nach bekannten Gesetzen muß dann, wenn man eine der Summe der Molekulargewichte gleiche Grammmenge = 351,45 g in 1 l Wasser löst, eine Gefrierpunktserniedrigung von $7 \cdot 1{,}85°$ entstehen. Da die vorliegende Lösung aber im Liter 100 g enthält, ist im Falle der bloßen Mischung der Wert $7 \cdot 100/351{,}45 \cdot 1{,}85° = 3{,}69°$ zu erwarten. Ganz genau ist die Berechnung nicht, da das Kalksalz in der vorliegenden Verdünnung wahrscheinlich nicht vollständig ionisiert ist, und da ferner der osmotische Druck bei größerer Konzentration gewöhnlich etwas größer ist, als die obige Formel ergibt. Außerdem hatte ja die Analyse ergeben, daß die Lösung etwas mehr als 10 proz. war; man wird also wahrscheinlich einen etwas größeren Wert finden als oben berechnet.

Handelt es sich dagegen um eine chemische Verbindung, so hat der Komplex im günstigsten Fall nur 3 osmotisch wirksame Teile, ein komplexes Anion und zwei Chlorionen; der osmotische Druck und mithin auch die Gefrierpunktserniedrigung beträgt dann nur $^3/_7$ des oben berechneten Wertes von 3,69°, also 1,58° oder ein wenig mehr.

Es handelt sich also um die Frage, 3,69 oder 1,58° (bzw. jedesmal ein wenig mehr).

Die experimentelle Bestimmung ergab **3,95°**, womit bewiesen ist, daß die beiden Stoffe in Lösung nicht miteinander verbunden sind. Es ist deshalb auch keine Abschwächung der Kalkwirkung zu erwarten. Daß sie gemeinsam krystallisieren und deshalb in fester Form als Verbindung aufgefaßt werden können, ist dadurch nicht ausgeschlossen.

Anhang II.

Wirkung von Atophan, Chlorcalcium und Chlorstrontium auf die Senfölchemosis der Katzen.

Versuche von Gildemeister und Heubner.

Das Ausbleiben einer Wirkung des Atophans auf das Lungenödem von Katzen (s. o. S. 226) nach Phosgenvergiftung zum Unterschied von der nachweisbaren Wirkung des Calciumchlorids gab Veranlassung, an der gleichen Tierart die Wirkung der genannten Stoffe auf die exsudative Entzündung des Bindehautsackes zu prüfen, wie sie durch Einträufelung von Senföl hervorgerufen werden kann. Die gleichsinnige Wirkung des Atophans und des Calciums auf die Senfölchemosis des Kaninchens, wie sie Wiechowski und Starkenstein gefunden hatten, war ja der Ausgangspunkt für die Prüfung des Atophans gewesen. Nach einer brieflichen Mitteilung von Herrn Prof. Wiechowski haben sich ihm Katzen bei solchen Versuchen nicht bewährt, da sie durch Einträufelung von Senföl keine Chemosis, sondern nur ganz vorübergehende Reizung des Bindehautsackes bekamen. Nach unseren Versuchen trifft diese Angabe nicht allgemein zu; in den ersten Stunden nach Senfönleinträufelung sahen wir bei unseren Katzen stets eine deutliche bis sehr starke Schwellung der Bindehaut, d. h. typische Chemosis, wie sie auch beim Kaninchen auftritt.

Die Versuche wurden am 12. und 14. XII. 1917 ausgeführt. Sämtliche Tiere wurden gleichartig behandelt: sie enthielten eine gewisse Dosis des zu prüfenden Mittels subcutan injiziert, und 4 Stunden später einen Tropfen Senföl in das eine Auge eingeträufelt. Nach $1-1^1/_2$ Stunden sowie am folgenden Tage wurde der Befund an diesem Auge notiert.

Bei den unbehandelten Kontrolltieren erfolgte Einträufelung und Beobachtung zu den gleichen Zeiten.

Das Atophan wurde in einer Lösung von 3,33% bei gleichzeitiger Gegenwart von 5,33% krystallisierter Soda angewendet; das Calciumchlorid in 1—2 proz. Lösungen des krystallisierten Salzes. Auch die angewendeten Dosen beziehen sich beim Chlorcalcium ebenso wie beim Chlorstrontium auf die krystallisierten Salze. Auch das Chlorstrontium wurde noch in den Kreis der geprüften Mittel gezogen, da es denkbar war, daß es vielleicht noch etwa stärker als Chlorcalcium, natürlich genau in dem gleichen Sinne wirken würde.

Die Ergebnisse zeigt die Tabelle VIII, auf der Nummer, Gewicht und Farbe der Katzen, Art und Dosis der angewandten Substanz sowie der Untersuchungsbefund am Auge nach $1-1^1/_2$ Stunden und am folgenden Tage angegeben sind. Für den Befund wurden folgende Abkürzungen und Zeichen verwendet:

Sehr leichte Schwellung	(+)
Leichte Schwellung	+
Mittlere oder mäßige Schwellung	++
Starke Schwellung	+++
Sehr starke Schwellung	+++!
Äußerst starke Schwellung (hierbei war das Auge ganz zugeschwollen)	!+++!
Sekretion	S
Rötung	R
Eiterung	E
Pupillenverengerung	P
Hornhaut getrübt	tr.
Hornhaut klar	kl.

Tabelle XII.

Nr.	Gewicht	Farbe	Substanz	Dosis g pro kg	I. Befund nach 1 bis $1^1/_2$ Std.	II. Befund am folgenden Tage
1.	—	grauweiß	—	—	+++	0
2.	2,2	schwarzweiß	—	—	! +++ !	(+) (tr.)
3.	1,9	bunt	—	—	! +++ !	+++R. tr.
4.	3,4	schwarzweiß	—	—	! +++ !	+
5.	1,8	schwarz	—	—	++	++ tr.
6.	1,9	grau	Atophan	0,10	+++ !	+++ tr.
7.	2,9	„	„	0,10	+++ !	+ tr. S.
8.	2,3	schwarzweiß	„	0,10	+++ !	0
9.	2,1	braunweiß	„	0,10	+++ !	0
10.	1,6	gelbweiß	„	0,10	+++ ! R.	(tr. ?)
11.	1,6	grauweiß	Chlorcalcium	0,25	++	0
12.	2,1	?	„	0,33	+++ ! P.	+++ E.
13.	2,9	gelb	„	0,25	++ R.	++ S. tr.
14.	1,9	bunt	„	0,20	+	+ tr.
15.	2,2	graubraun	„	0,20	++	+ S. kl.
16.	1,8	schwarz	Chlorstrontium	0.30	+	0
17.	2,2	braunweiß	„	0,24	+	S.
18.	2,1	weißgrau	„	0,24	++	+ S.
19.	2,5	„	„	0,24	+++! R.S.	+++ !
20.	2,3	grau	„	0,24	+ (R.)	++ tr. S.

Aus den Befunden der Tabelle ergibt sich, daß die Beobachtung nach längerer Zeit keine sicheren Unterschiede mehr erkennen läßt; schon normalerweise schwankt der Zustand am nächsten Tage zwischen starker und fehlender Veränderung. Dagegen liefert die kurze Beobachtungszeit von $1-1^1/_2$ Stunden ein deutliches Ergebnis: Chlorcalcium und fast noch etwas besser Chlorstrontium schränken die Wirkung des Senföls merklich ein, während Atophan in den verwendeten, noch gut erträglichen Dosen diese Wirkung nicht besitzt. Es besteht also auch an diesem Untersuchungsobjekt Übereinstimmung mit den Resultaten an der Phosgenlunge. Dagegen widerspricht dies Resultat von Gildemeister und Heubner den Ergebnissen, die Wiechowski und Starkenstein am Kaninchenauge (in höheren Dosen) erhalten hatten. Jedoch hat sich an der Phosgenlunge auch beim Kaninchen keine entschiedene Wirkung des Atophans finden lassen. Die experimentellen Befunde liefern jedenfalls in keiner Richtung einen Anhalt dafür, daß man beim Menschen eine Wirkung des Atophans gegenüber dem exsudativen Prozeß auf der Lunge nach Phosgenvergiftung erwarten könnte.

Über Kampfgasvergiftungen.

VI. Die Chlorpikrinvergiftung.

Nach Untersuchungen von

Flury, Gildemeister, Gros, Heitzmann, Heubner, Loewe, Soika u. a.

Bearbeitet von

M. Gildemeister und **W. Heubner.**

(Aus dem Physiologischen Laboratorium der Kaiser Wilhelms-Akademie für das militärärztliche Bildungswesen.)

Mit 24 Textabbildungen.

(Eingegangen am 21. November 1920.)

Inhalt.

I. Allgemeines über Chlorpikrin.

Chlorpikrin oder Nitrochloroform von der Formel $CCl_3 \cdot NO_2$ ist eine ziemlich leicht bewegliche farblose Flüssigkeit mit dem Siedepunkt 113° und dem spezifischen Gewicht 1,69. Es verdampft schon bei gewöhnlicher Temperatur mit merklicher Geschwindigkeit unter Entwicklung äußerst heftig reizender Dämpfe von charakteristischem Geruch. In

Wasser ist es schwer löslich, in organischen Flüssigkeiten dagegen leicht, z. B. ist es mischbar mit Äther. Tagelange Berührung mit Wasser bei Zimmertemperatur hat keinen Einfluß auf die Substanz [1]).

Am empfindlichsten für die Reizwirkung der Dämpfe ist beim Menschen die Hornhaut des Auges. Die Grenze der Erträglichkeit liegt für nicht gewöhnte Personen etwa bei einer Konzentration von 100 mg pro Kubikmeter Luft (1 : 10 Millionen). Am Reflexfrosch fand Gros Chlorpikrin in Lösung etwa 27 mal stärker reizend als Salzsäure und 2 mal so wirksam wie Perchlorameisensäuremethylester (Perstoff).

Die Oberflächenspannung des Wassers wird durch die in Lösung gehende Menge Chlorpikrin kaum verändert. Destilliertes Wasser, das in einem Stalagmometer bei 8° die Tropfenzahl 55 lieferte, wurde mit Chlorpikrin etwa eine Viertelstunde lang geschüttelt, dann durch zweimaliges Filtrieren geklärt. Diese gesättigte Lösung lieferte in dem gleichen Stalagmometer bei 8° die Tropfenzahl $55^2/_3$. Nach Verdünnung mit dem gleichen Volumen Wasser wurde die Zahl $55^1/_2$ gefunden.

Über die chemische Reaktionsfähigkeit des Chlorpikrins unter biologischen Bedingungen stellte S. Loewe folgende Untersuchungen an: In Reagensröhrchen wurde je eine Schicht Gelatine von mehreren Zentimetern Höhe zur Erstarrung gebracht, die mit Jodkalium-Stärke (I) oder ganz schwach alkalischem Lackmus (II) versetzt war; auf die Oberfläche der Gelatine wurden einige Tropfen einer Probe Chlorpikrin gegeben, die von Chemikern als rein bezeichnet war. In Übereinstimmung mit den Feststellungen von Rona zeigte sich, daß eine Rötung der Lackmusgelatine völlig ausblieb, die in analogen Versuchen bei mehreren anderen Kampfstoffen, z. B. Perchlorameisensäureester stark ausgesprochen, bei Dichloräthylsulfid und Chloraceton schwach, doch deutlich erkennbar war. Statt dessen trat eine Entfärbung (Bleichung) der Lackmusgelatine auf, die bei ihrem Fortschreiten in die Tiefe während einer 90stündigen Beobachtungszeit sehr genau Schritt hielt mit dem Vordringen einer Bläuung der Jodkaliumstärkegelatine im Versuch I. Beide Erscheinungen setzten sehr langsam ein, was besonders im Vergleich mit typischen Oxydationsmitteln auffiel; sie waren z. B. 1 Std. nach Ansetzen der Versuche nur sehr schwach an der Oberfläche ausgebildet, um dann aber weiterhin in 4 Tagen stetig bis zu einer Tiefe von 7—8 mm fortzuschreiten.

Beim Versetzen einer sehr verdünnten wässerigen Lösung von Methylenblau mit Chlorpikrin trat keine andere Veränderung ein, als daß die am Boden befindliche Chlorpikrinschicht sich etwas blau anfärbte; von einer Reduktion des Farbstoffes, wie sie z. B. durch Dichloräthylsulfid herbeigeführt wurde, war keine Spur zu erkennen.

Chlorpikrin besitzt also (in den zur Verwendung kommenden Präparaten) deutlich oxydierende Eigenschaften, wobei es fraglich bleibt, welche Gruppe des Moleküls und welche chemische Umsetzung dabei

[1]) Siehe bei Rona, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med., dieser Band S. 19.

beteiligt ist. Vielleicht tritt unter den Bedingungen dieser Versuche eine Abspaltung von salpetriger Säure ein, deren Menge nur nicht zu einer Rötung des Lackmus ausreichte (vgl. dazu unten S. 294).

Denkbar bleibt natürlich, daß doch vorgebildete Verunreinigungen Träger der oxydativen Wirkung wären; ein Argument dagegen, wenn auch kein zwingendes, ist der langsame und gleichmäßige Verlauf der beobachteten Reaktionen während fast 4 Tagen.

II. Wirkung auf das Blut.

(z. T. nach Versuchen von Flury).

Nach gründlichem Durchschütteln von 10 ccm Katzenblut mit 1 Tropfen Chlorpikrin färbte es sich im Verlauf einer Viertelstunde tief schokoladenbraun und wies im Spektroskop einen starken Methämoglobinstreifen auf. Auch 100fach verdünntes, lackfarbenes Blut reagierte beim Schütteln mit 1 Tropfen Chlorpikrin binnen wenigen Minuten mit Braunfärbung und zwar auch nach Versetzen mit Soda, so daß die Bildung von Säurehämatin nicht die Ursache sein konnte.

Nach Versetzen eines 10proz. Breis von gewaschenen Hammelblutkörperchen mit der gleichen Menge einer 0,9proz. Kochsalzlösung, die mit Chlorpikrin geschüttelt und filtriert war, stark nach Chlorpikrin roch, aber keine ungelösten Chlorpikrintröpfchen enthielt, war bei Vergleich mit einer Kontrolle, die als Zusatz einfache Kochsalzlösung erhielt, fast sofort ein Farbenunterschied erkennbar; nach 3 Min. war die Farbe der Probe braunrot, der Methämoglobinstreifen deutlich; nach 17 Min. war Schokoladenfarbe erreicht.

1 Std. nach dem Ansetzen der Probe hatten sich die braunen Blutkörperchen gut abgesetzt genau wie die ziegelroten der Kontrolle. Nach $1^1/_2$ Std. wurde ein Teil der Probe mit schwach alkalischer Hydrazinlösung versetzt und mit Luft geschüttelt; es traten deutliche Oxyhämoglobinstreifen hervor, obwohl der Hauptfarbenton der Lösung braun blieb; offenbar lag also in diesem Zeitpunkt eine Mischung von Hämatin und Methämoglobin vor. — Nach 3 Std. (also $1^1/_2$ Std. später) war in der unberührt gebliebenen Chlorpikrinprobe totale Hämolyse eingetreten. Der Geruch nach Chlorpikrin war völlig verschwunden.

Der Versuch wurde in gleicher Weise mit geringen Abänderungen wiederholt, ebenso im Parallelversuch mit vorher aufgelösten Blutkörperchen angesetzt — stets mit gleichem Erfolge; nur verlief die Farbänderung des Hämoglobins in der hämolysierten Probe stets rascher.

In diesen und einigen ähnlichen Versuchen wurde von mehreren Beobachtern unabhängig voneinander der Eindruck gewonnen, daß das Chlorpikrin neben seiner Wirkung auf den Blutfarbstoff auch eine hämolytische, also am Stroma der Blutkörperchen angreifende Wirkung besitzt. Als bloße Folgeerscheinung der Farbstoffumwandlung kann die

zwar verzögert einsetzende, aber dann rasch vollendete Hämolyse nur schwer gedeutet werden.

Auffallend rasch ist das Tempo der Reaktion zwischen Chlorpikrin und Blutfarbstoff, wenn man bedenkt, daß nach den sonstigen Erfahrungen die anorganische wie organische Nitrogruppe erst zur Nitroso- oder Hydroxylaminstufe reduziert werden muß, ehe sie methämoglobinbildend wirkt[1]). Nach den oben geschilderten Versuchen an Jodkalium-Stärke-Gelatine (vgl. S. 292) darf jedoch angenommen werden, daß die Substanz unmittelbar oxydierend auch auf den Blutfarbstoff einwirkt — vorausgesetzt, daß die verwendeten Proben nicht bereits Verunreinigungen der Nitrosostufe u. dgl. enthielten. Ein sehr kräftiges Argument für eine Reaktion des Chlorpikrins selbst bildet die Tatsache, daß der Geruch der Substanz während der Berührung mit Blut vollständig verschwindet.

Daß eine Reduktion des Chlorpikrins in meßbarem Umfang durch lebende Zellen erfolge, wie es nach den Untersuchungen von Neuberg und Welde[2]), sowie von Lipschitz[1]) für andere Nitrokörper, darunter auch Nitromethan gilt, kann nicht als sehr wahrscheinlich angesehen werden angesichts der enormen Reiz- und allgemeinen Zellwirkungen, die die Substanz nach den Ergebnissen der folgenden Untersuchungen besitzt.

Wahrscheinlicher ist eine Analogie zum Tetranitromethan, das nach Hantzsch und Rinkenberger[3]) zwar mit starkem Alkali nach der Formel $C(NO_2)_4 + 2\,KOH = KNO_3 + KC(NO_2)_3 + H_2O$ Salpetersäure, mit abnehmendem Alkaligehalt aber nach Erich Schmidt[4]) in zunehmendem Maße salpetrige Säure abspaltet; für Zehntel-Normallauge formuliert Schmidt die Reaktion folgendermaßen: $3\,C(NO_2)_4 + 10\,KOH = 2\,KNO_3 + 2\,KC(NO_2)_3 + 4\,KNO_2 + K_2CO_3 + 5\,H_2O$. Nach Gardner und Fox[5]) zerfällt Chlorpikrin beim Kochen unter gewöhnlichem Druck nach der Formel $CCl_3NO_2 = NOCl + COCl_2$, also ebenfalls in Derivate der salpetrigen und der Kohlensäure.

III. Wirkung am Kaltblüter.

An kleinen Fischen und Kaulquappen erhoben Flury und Th. A. Maaß die auf Tafel 1 verzeichneten Befunde. Danach liegt die giftige (tödliche) Grenzkonzentration für die kleinen im Wasser lebenden Wirbeltiere ungefähr bei $2 \cdot 10^{-5}$ Gewichtsprozent Chlorpikrin.

Das Chlorpikrin wurde zu 1 oder 0,1 ccm auf 100 ccm Alkohol gelöst und davon die erforderliche Menge auf je 1 Liter Wasser gegeben. Die in der Tafel aufgeführten Zahlen sind auf Gewichtsverhältnis umgerechnet. — Die Fische (von 1—2 cm Länge) entstammten einer Zucht mit Elritzen, Karpfen und Bitterlingen.

Versuche an Insekten, die von Flury und Wille ausgeführt wurden, ergaben gleichfalls eine sehr hohe Giftigkeit des Chlorpikrins[6]).

[1]) Vgl. W. Lipschitz, Zeitschr. f. physiol. Chemie **109**, 1920, S. 189.

[2]) Biochem. Zeitschr. **60**, S. 472; **62**, S. 470; **67**, S. 18, 1914.

[3]) Berichte der deutsch. chem. Ges. **32**, 1899. S. 628.

[4]) Ebenda **52**, 1919. S. 400.

[5]) Journ. Chem. Soc. London **115**, 1919, S. 1188, zit. nach Chem. Centralbl.

[6]) Eine Veröffentlichung von Wille über diese Untersuchungen befindet sich im Druck (Zschr. f. angewandte Entomologie **7**, 1921). — Vgl. ferner G. Bertrand, C. r. de l'acad. des sciences 168, S. 742; 169, S. 441, 486, 1059. 1919 — zit. nach Chem. Centralblatt; — F. Burkhardt, Deutsche landwirtschaftl. Presse **47**, 417. 1920 — zit. nach Ronas Berichten 4, S. 158.

Tafel 1.

Versuch Nr.	Art der Tiere	Zahl	Konzentration d. Chlorpikrins mit 10^4 multipliziert	Nach Stunden	Völlig gesund	Überlebend
1	Kaulquappen	4	1,7	2		2
				3		0
2	"	3	1,7	$^1/_6$		1
				$^1/_5$		0
3	"	4	0,17	$1^1/_2$	4	
				$2^1/_2$	2	4
				24	0	2
4	"	1	1,7	24		0
		1	0,68	24		0
		1	0,34	24		0
		1	0,22	24		0
		1	0,17	24		1
5	Kaulquappe	1	0,34	24		0
	Fisch	1		24		0
	Kaulquappe	1	0,22	24	1	1
	Fisch	1		24	0	1
	Kaulquappe	1	0,17	24	1	1
	Fisch	1		24	1	1

An Fröschen wurde die Substanz durch H. Fieger[1]) und S. Loewe geprüft:

Die verwendeten Giftlösungen wurden durch Auflösung von Chlorpikrin in Alkohol hergestellt, der 10% Lecithin enthielt; diese alkoholische Lösung wurde aus einer feinen Pipette in Wasser ausgeblasen. Die entstehenden Emulsionen waren hinreichend stabil; doch wurden sie jeweils frisch bereitet, und zwar in Konzentrationen von 0,1 und 1 Volumprozent. Die Einverleibung geschah in den Bauchlymphsack von Esculenten.

Versuch 6. 0,1%, 1 ccm ohne Wirkung.

Versuch 7. 1%, 0,5 ccm. Nach 15 Min. kein Befund; nach 24 St. Tod eingetreten. Sektion: Bauchmuskulatur leicht bläulich gefärbt, Innenseite schmutzig braun, Magen und Darm ikterisch; Atrien des Herzens rötlich-blau, Kammer rostfarbig. Beide Lungen blaurot, stark injiziert.

Versuch 8: 1%, 1 ccm. Tod nach 24 St. — Sektion: Mundboden und Bauch rosa gefärbt, Brustmuskulatur stark injiziert, Magen stark hyperämisch; Herz in toto violett, noch erregbar. Beide Lungen himbeerfarben, stark injiziert.

Versuch 9: 1%, 2 ccm. Tod nach 16 St. — Sektion: Beide Lungen zeigen selbst bei extremstem Aufblasen stärkste Hyperämie und sind in kollabiertem Zustande tiefdunkel himbeerfarben.

Die tödliche Dosis für Rana esculenta liegt also zwischen 1 und 5 mg Chlorpikrin. Alle tödlich vergifteten Tiere starben innerhalb der ersten 24 Std. und zwar ohne vorherige Zeichen einer deutlich narkotischen oder sonstigen Wirkung. Außer einer starken Reizung in der näheren und weiteren Umgebung der Injektionsstelle fiel stets die starke Hyperämie der Lungen auf.

[1]) Vgl. auch dessen Inaugural-Dissertation, Göttingen 1918.

IV. Wirkung auf überlebende Gefäße.

(Versuche von Fieger und Loewe.)

Am ausgeschnittenen und nach Krawkow-Pissemski[1]) mit einer Arterienkanüle versehenen Kaninchenohr wurde die Änderung der Durchflußmenge unter dem Einfluß von Chlorpikrin geprüft. Die Durchströmung des Gefäßpräparates erfolgte mit Ringerlösung unter einem Druck von 59 cm Wasserhöhe. Verwendet wurden Verdünnungen einer Stammlösung, die in der früher geschilderten Weise (vgl. oben S. 295) als lecithinhaltige Emulsion mit 1% Chlorpikrin hergestellt war; von den Verdünnungen wurde jeweils 0,5 ccm in den Zuführungsschlauch für die Ringerlösung unmittelbar oberhalb der Arterienkanüle eingespritzt, während gleichzeitig die Tropfenzahl in der Zeiteinheit bestimmt wurde.

In einem Versuche (10) bewirkte eine Chlorpikrinkonzentration von 1 : 100 000 eine schwache, aber deutliche Verringerung der Tropfenzahl. An einem anderen Präparat, das zuvor auf Natriumhypochlorit und Wasserstoffsuperoxyd in der Konzentration 1 : 10 000 mit einer geringen Verengerung geantwortet hatte, verengte die gleiche Konzentration Chlorpikrin (1 : 10 000) die Gefäße in extremstem Maße: die Tropfenzahl ging von 16 in der Minute auf 0 zurück und blieb 20 Min. lang auf diesem Stande, um dann — allerdings erst nach vorübergehender Druckerhöhung — auf die vorherige Durchflußgröße von 16 Tropfen pro Minute zurückzukehren (Versuch 11).

Die Gefäßverengerung durch Chlorpikrin übertraf bei gleicher Versuchsanordnung sowohl Salzsäure wie auch alle geprüften Oxydationsmittel, nämlich außer Hypochlorit und Wasserstoffsuperoxyd auch p-Toluolsulfochloramin.

V. Allgemeine Giftigkeit an Säugern.

A. Intravenöse Injektion.

Versuche von Flury und Magnus [12], sowie Loewe und W. Müller[2]) [13—17].)

Versuch 12: Katze von 1,76 kg erhält 8 mg Chlorpikrin (= 4,5 mg pro kg) in alkoholischer Lösung als Injektion in die Beinvene. Sofort danach schreit das Tier, leckt fortwährend Fell und Schnauze, sträubt die Haare und winselt leise einige Minuten lang. Nach einer halben Stunde unregelmäßige Atmung: stark beschleunigte wechselt mit langsamer, tiefer Flankenatmung. Dabei wechselt das Tier fortwährend seine Lage, fällt dabei auch einige Male zur Seite und zeigt auch beim Laufen eine leichte Ataxie. Ab und zu schreit es auf. Dieser Zustand hält etwa 2 Stunden lang an, während deren das Tier viel Wasser zu sich nimmt. Nach 3 Stunden verfällt es in leichten Schlaf (ohne jeden narkotischen Charakter), um von da an von weiteren Vergiftungssymptomen frei zu bleiben.

[1]) Vgl. W. Rischbieter, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **1**, 355. 1913. — S. A. Pissemski, Pflügers Archiv **156**, 1914, S. 426.

[2]) Vgl. auch dessen Inaug.-Diss. Weitere Beiträge z. Kenntnis der resorptiven Wirkung der Oxydationsmittel. Göttingen 1919.

Versuch 13: Katze von 2,1 kg, erhält am 1. Versuchstage 1,5 ccm, am 15. Tage 2,0 ccm (= 32 mg pro kg), am 29. Tage 2,5 ccm und am 36. Tage 2,7 ccm einer 2 proz. Emulsion von Chlorpikrin intravenös. (Die Emulsion für die beiden letzten Injektionen war nicht frisch bereitet.) Jedesmal traten für einige Zeit Veränderungen der Atmung ein, die frequent und stoßweise vor sich ging; auch Erregungszustände waren in den ersten Minuten mehr oder weniger ausgeprägt, um später durch Erschöpfung und gedrücktes Wesen abgelöst zu werden. Nach den beiden letzten Injektionen wurde Schaum vor der Schnauze bemerkt, 10 Minuten nach der letzten Injektion trat der Tod ein. — Sektion: Lungen überlagern stark das Herz, 85 g schwer (= 40 g pro kg statt normal 7—8 g), emphysematös, auf den Hinterflächen violett marmoriert; perivasculäres Bindegewebe leicht ödematös. In der linken Herzkammer Blutung unter dem Endokard. In der Milz einige punktförmige Hämorrhagien subperitoneal. In der Aorta, linken Subclavia und linken Carotis einige Stellen mit Verdacht auf beginnende Arterionekrose.

Versuch 14: Kaninchen von 1,92 kg erhält 1 ccm einer frischbereiteten 1 proz. Chlorpikrin-Lecithinemulsion (vgl. unter III, oben S. 295) in die Ohrvene (also 9 mg pro kg); kurz nach der Injektion lautes Schreien, große motorische Erregung mit Pupillenverengerung, die 7 Minuten später verschwunden ist. Nach 16 Stunden wird das Tier tot, aber noch warm gefunden. — Sektion: Beide Pectoralisansätze sanguinolent-ödematös imbibiert; Thymus stark vergrößert. Lungen überlagern zum Teil das Herz, wiegen 12 g pro kg (normal 4—5 g beim Kaninchen); an einzelnen Stellen kleine teleangiektatische Herde, an anderen etwas schärfer umgrenzte hämorrhagische Fleckchen.

Versuch 15: Kaninchen von 2 kg erhält das gleiche wie in Versuch 6. In der zweiten Minute danach beginnt eine auffällige Atmungs- und allgemeine Erregung. Auch zeigt sich starke Füllung der venösen Gefäße an dem injizierten Ohr. 15 Minuten nach der ersten Injektion folgt eine gleiche, die wieder von starker, allgemeiner Erregung und Pupillenverengerung gefolgt ist; zeitweise stellen sich sogar Kieferkrämpfe ein. Nach $3^1/_2$ Stunden ist die Erregung allmählich zurückgegangen. Das Tier hatte im ganzen 10 mg Chlorpikrin pro kg erhalten. Nach $6^1/_2$ Stunden wird es mit rückwärtsgebeugtem Kopf tot vorgefunden; der Thorax ist hart und erweitert, Maul und Nase reichlich mit Schaum bedeckt. — Sektion: Während des Hautschnittes entleeren sich etwa 6 ccm klarer, leicht gelblich gefärbter, nicht sanguinolenter Flüssigkeit aus dem Maule. In der Bauchhöhle etwa 40, im Herzbeutel mehrere Kubikzentimeter gelblicher, klarer Flüssigkeit; zwischen den Darmschlingen frische Fibrinfäden. Herz stark überlagert von den tief dunkelroten, gleichmäßig marmoriert und sulzig glasig aussehenden Lungen, deren Gewicht 22,5 g pro kg beträgt (normal 4—5 g!). Im Herzen Cruorgerinnsel ohne Speckhaut; im Herzfleisch einige punktförmige Hämorrhagien. Nierenmark auffällig violett gefärbt. Mikroskopisch in den Lungen perivasculäres Ödem, am deutlichsten in der Umgebung der mittleren Gefäße; außerdem erhebliche Blutaustritte in den Gefäßscheiden: starke Hyperämie der Venen und Capillaren; in einzelnen kleinen Bezirken alveoläres Ödem, untermischt mit Emphysem; in anderen Bezirken zelliges Exsudat; die meisten Bronchien stark kontrahiert.

Versuch 16: Kaninchen von 2,02 kg erhält mehrmalige intravenöse Dosen von je 1 ccm frisch bereiteter 1 proz. Chlorpikrinemulsion im Verlaufe von 3 Wochen, nämlich am 1., 12., 15. und 22. Versuchstage. Jedesmal folgte der Injektion ein heftiger Erregungszustand, zum Teil unter Aufbäumen, Zwangshaltung der Extremitäten, Kreisbewegungen u. dgl. Am 27. Versuchstage wurde das Tier tot gefunden, obwohl sein Körpergewicht noch am 22. Tage 1,97 kg betragen hatte. — Sektion: Im Unterhautbindegewebe der Submaxillargegend dickes, sulziges, stark

sanguinolentes Ödem, in dessen Bereich und bis in die Gegend des Oberarms und der Brust hinab die Gefäße stark erweitert sind. Auf den Musc. pectorales beiderseits, doch besonders links, zahlreiche größere und kleinere hämorrhagische Flecke, die zum Teil von größeren Venen der Brustwand auszugehen scheinen. Das Ödem verliert sich in der Tiefe des Halses; auch der Larynx macht einen leicht durchtränkten Eindruck. In den Pleurahöhlen beiderseits etwa 5 ccm klare, im Herzbeutel sanguinolente Flüssigkeit. Thymus außerordentlich vergrößert. Beide Lungen überlagern das Herz stark, wiegen 11,5 g pro kg und zeigen sich fein und gleichmäßig gesprenkelt; größere Hämorrhagien fehlen. Im Herzen Gerinnsel ohne Speckhaut; in der Herzwand punktförmige Hämorrhagien. Im aufsteigenden Aortenast einige Stellen, die einen leichten Verdacht auf beginnende Schädigung der Wand erwecken. In der Bauchwand subperitoneal feinste punktförmige hämorrhagische Flecke. Leber auffallend blaß und hell. Uterus nicht gravid, doch stark hyperämisch. Retroperitoneal im Becken ein leicht sulziges Ödem. Nierenmark ziemlich gerötet.

Versuch 17: Kaninchen von 1,78 kg, erhält gleiche Dosen wie das vorige am 1., 4. und 11. Versuchstag intravenös; nach jeder Injektion heftige Erregung während einiger Zeit. An dem zuerst injizierten Ohre war 5 Minuten nach der Injektion eine starke Erweiterung der Venen, 3 Tage später um die Venen herum eine etwa 1 cm breite sanguinolente Zone zu bemerken. Das Körpergewicht erlitt während der ganzen Versuchsdauer keine Abnahme (4. Tag 1,95; 11. Tag 2,05; 15. Tag 1,86; 18. Tag 2,05 kg). Am 20. Tag wurde das Tier durch Nackenstich getötet. — Sektion: In der Bauchhöhle reichlich Gregarinen; auch in der Leber wenige alte Gregarinenherde. Lungen überlagern das Herz wenig, sind im ganzen auffallend körnig, rot gefärbt, an einzelnen Stellen auch mit scharf abgegrenzten roten Flecken durchsetzt; ihr Gewicht ist normal: 4 g pro kg. In der Aorta in Zwerchfellhöhe ein großes brüchiges Aneurysma; im Arcus zwei verdächtige Vertiefungen.

Die geschilderten Versuche lehren, daß die intravenöse Dosis von 10 mg Chlorpikrin pro Kilogramm — in Form einer lecithinhaltigen Emulsion — bei Kaninchen bereits tödlich sein kann, wenn sie auch von den meisten Versuchstieren — selbst wiederholt in mehrtägigem Abstande — überstanden wurde. Für Katzen scheint die tödliche Dosis merklich höher zu liegen. Als Todesursache könnte die blutig-ödematöse Erkrankung der Lungen angesehen werden, die wohl einer Schädigung der Capillargefäße durch das im Blut strömende Gift zu verdanken ist. Denn auch andere Beobachtungen deuten auf eine solche Gefäßwandschädigung: so das blutige Ödem um die großen Venen des injizierten Ohres herum im Versuch 17, das Ödem der Submaxillargegend im Versuch 16, der Pectorales im Versuch 14, das Exsudat in der Bauchhöhle in Versuch 15.

Endlich dürften auch die Aortenherde in Versuch 17 als ein Argument dafür anzusehen sein, wenn ein solcher Befund nicht stets den Zweifel zuließe, ob er nicht auch ohne die vorhergegangenen mehrmaligen Giftinjektionen gefunden worden wäre. Immerhin treten nach den Untersuchungen von Loewe und seinen Mitarbeitern[1-5]) nach intravenöser Injektion von Oxydationsmitteln Medianekrosen

[1]) S. Loewe, Vortrag „Zur experimentellen Pathologie der Gefäßmuskulatur". Deutsche med. Wochenschr. 1918, S. 1095.

[2]) H. Noltemeier, Beiträge zur experim. Pharmakol. des „disponiblen" Chlors. Inaug.-Diss. Göttingen 1919.

der Aorta so häufig auf, daß die erwiesene oxydierende Fähigkeit des Chlorpikrins auch mit diesen Aortenherden des Versuchs 17 ohne Zwang in Kausalzusammenhang gebracht werden darf.

Neben der Wirkung auf die Gefäßwand zeigt sich nach intravenöser Chlorpikrininjektion regelmäßig eine sehr charakteristische hochgradige zentrale Erregung, die in allgemeiner körperlicher Unruhe, selbst krampfhaften Muskelbewegungen, Pupillenverengerung, Schreien und beschleunigter Atmung ihren Ausdruck findet. Wohl könnte man fragen, ob nicht alle diese Symptome reflektorisch hervorgerufen werden könnten, weil z. B. heftige Schmerzen in den Lungen oder an anderen, besonders geschädigten Körperteilen erzeugt würden. Aber es hieße sowohl den Erscheinungen, wie der einfachsten Logik Gewalt antun, wollte man sich nach intravenöser Zufuhr einer in solcher Weise wirkenden Substanz die empfindlichen Elemente des Zentralnervensystems unbetroffen denken.

B. Subcutane Injektion.

(Versuche von Flury und Magnus.)

Versuch 18 (5 mg pro kg): Injektion von 11 mg (= 6,5 cmm) Chlorpikrin in 0,1 ccm Alkohol bei einer Katze von 2,2 kg bewirkt im Verlauf einer Stunde vorübergehend Speichelfluß, mehrfaches Aufschreien und etwas Atembeschleunigung, sonst keinerlei Vergiftungssymptome.

Versuch 19 (13 mg pro kg): Katze von 1,25 kg erhält 10 cmm Chlorpikrin in 0,1 ccm Alkohol unter die Bauchhaut. 20 Minuten ohne Veränderung. Nach 30 Minuten leises Winseln und Unruhe; leichte Beschleunigung der Atmung (40 pro Min.). Im übrigen keine Symptome, normale Freßlust. Am folgenden Tage jedoch verminderte Freßlust, vom dritten Tage an verweigert das Tier apathisch die Nahrung. In der Nacht zum 6. Tage erfolgt der Tod. — Sektion: Stark hyperämische Lunge mit vereinzelten Blutaustritten und etwas vergrößertem Volumen, doch ohne Ödem. Bauchorgane blutreich; in der Milz 3 erbsengroße Blutungen.

Versuch 20 (53 mg pro kg): Katze von 1,6 kg, erhält 0,05 ccm Chlorpikrin in 10 proz. alkoholischer Lösung subcutan. Nach 20 Minuten allgemeine Unruhe; Tier wälzt sich auf dem Rücken, rollt herum, streckt die Beine von sich, scharrt, nagt, leckt das Fell und schreit kläglich. Allmählich überwiegt dauernde Seitenlage mit nur zeitweiligen Beinbewegungen. Atmung beschleunigt (50—60 pro Min.). Nach 5 Stunden sitzt das Tier wieder aufrecht und läuft zeitweilig herum. Am folgenden Tage jedoch wieder dauernde Seitenlage mit kollapsartigem Zustand bei tiefer und langsamer Atmung. 25 Stunden nach der Vergiftung Tod. — Sektion: (4 Stunden nach dem Tode): Blutspektrum normal. Lunge hyperämisch, nicht gefleckt, ohne Ödem, mit wenig vermehrtem Volumen und 25 g Gewicht (= 16 g pro kg). Bauchorgane hyperämisch, Lymphdrüsen vergrößert und sehr blutreich;

[3]) W. Müller, Weitere Beiträge zur Kenntnis der resorptiven Wirkung der Oxydationsmittel. Inaug.-Diss. Göttingen 1919.

[4]) C. Siebert, Zur Pharmakologie der Oxydationsmittel. III. Über die resorptiven Wirkungen der Superoxyde. Inaug.-Diss. Göttingen 1919, sowie Zeitschr. für d. ges. exp. Med. **9**, 123. 1919.

[5]) W. Rieder, Beiträge zur Kenntnis der resorptiven Wirkungen der Oxydationsmittel. Inaug.-Diss. Göttingen 1919, sowie Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **10**, 169. 1919.

in der Milz einige linsengroße Blutaustritte. Skelettmuskulatur bräunlichrot. Injektionsstelle etwas bräunlich verfärbt, Umgebung sulzig ödematös.

Versuch 21 (100 mg pro kg): Katze von 1,67 kg, erhält 0,1 ccm Chlorpikrin unverdünnt subcutan. Kurz danach Schreien, Harn- und Kotentleerung, Speichelfluß. In den folgenden Stunden nur ab und zu etwas beschleunigte Atmung bis 40 pro Min. Am nächsten Tage Seitenlage, Dyspnöe (Nasenflügel- und Flankenatmen). Beim Laufen Taumeln und Parese der Hinterbeine. Allmählich zunehmender Kollapszustand, während dessen gemessen wurde: Temperatur 31°, Atmung 20—20, Puls 124 (also stark verlangsamt). Tod in der folgenden (zweiten) Nacht. — Sektion: Blutspektrum normal. Lungenödem mittleren Grades, Lungengewicht 27 g (= 16 g pro kg). Magendarmschleimhaut gerötet.

Versuch 22 (440 mg pro kg): Katze von 1,92 kg, erhält 0,5 ccm Chlorpikrin subcutan. Danach Schreien, Unruhe, gieriges Wassersaufen, Harnentleerung. In den folgenden Stunden beschleunigte Atmung (50—60) in Seitenlage. Am nächsten Tage Kollaps. Das Tier fühlt sich kalt an, Temperatur 32,1°, Puls 133, Atmung 30—35 und angestrengt; im Urin Eiweiß. — 32 Stunden nach der Injektion wird aus der rechten Herzkammer 1 ccm Blut entnommen: sehr dickflüssig, rasch gerinnend, nicht hämolytisch; Spektrum normal. Eine Stunde später Tod. — Sektion (sofort): Blutbefund wie vorher. Lunge mäßig vergrößert, hellrosa gefärbt, mit einzelnen punktförmigen Blutungen durchsetzt, etwas ödematös. Bauchorgane blutreich. An der Injektionsstelle braunes Blutgerinnsel; Unterhautzellgewebe der ganzen Bauchseite sehr wasserreich und sulzig, dabei bräunlich gefärbt; in den Blutgefäßen dieser Gegend läßt sich bräunlich gefärbtes, geronnenes Blut erkennen.

Versuch 23 (978 mg pro kg): Katze von 1,74 kg erhält 1,0 ccm Chlorpikrin subcutan. Sofort danach heftiges Schreien und Fluchtversuche, etwas später beschleunigte Atmung. Nach 3 Stunden Seitenlage und schwere, rasch zunehmende Atemnot; Rasselgeräusche aus der Brust hörbar. Nach 4 Stunden Tod. — Sektion (sofort): Herzblut nicht hämolytisch, gerinnt im Glase rasch. Lunge stark vergrößert und gebläht; nicht gefleckt, sondern gleichmäßig rosa gefärbt; wiegt 72 g (= 41 g pro kg). Trachea und Bronchien voll schaumiger, blaßrosa gefärbter seröser Flüssigkeit. Bauchorgane sehr blutreich, Magendarmschleimhaut rosenrot gefärbt.

C. Percutane Zufuhr.

(Versuche von Loewe und Gattner.)

Versuch 24: Kaninchen von 0,9 kg erhält etwa 10 ccm Chlorpikrin auf die Rückenhaut geträufelt; gleich darauf wird es mit dem Hinterkörper in eine Gaskammer gesetzt, während der Kopf durch ein kleines Fenster nach außen gesteckt wurde; der Hals ließ sich mit Hilfe einer an dem Fenster angebrachten Manschette aus Gummistoff gasdicht abschließen. Im Laufe der nächsten Minuten traten bei engen Pupillen kurze Erregungsanfälle und Atembeschleunigung auf. Nach wenigen Stunden wurde das Tier tot gefunden. — Sektion: Haut beiderseits leicht ödematös gedunsen. Darm leicht gerötet und mit Flüssigkeit gefüllt. Im rechten Ober- und Mittellappen der Lunge ausgedehnte hämorrhagische Infarkte auf normal gefärbtem Untergrund.

Versuch 25: Junges Kaninchen. Am ersten Versuchstage wird die Haut des Rumpfes von allen Seiten mit unverdünntem Chlorpikrin eingespritzt, wobei etwa 10 ccm verbraucht werden. Darauf kommt das Tier mit Hilfe der im Versuch 24 beschriebenen Anordnung mit dem Hinterkörper in einen abgeschlossenen Raum, in dem es etwa 20 Stunden verharrt, ohne besondere Erscheinungen zu zeigen. Am folgenden Tage wurde die Rückenhaut unmittelbar mit 10 ccm Chlorpikrin begossen und danach sofort wieder in der beschriebenen Weise die Atemluft vor den Dämpfen des Giftes geschützt. 3 Minuten später stößt das Tier ein Geschrei

aus, während zugleich die Schnauze schaumig feucht wird. Das Tier wurde dann nicht weiter beobachtet, nach einer Stunde jedoch tot in der Halskrause hängend gefunden. — Sektion: Die Haut der Flanken und der Bauchgegend ist von einem sulzigen Ödem durchsetzt; die Bauchwand zeigt sich besonders von innen her diffus gerötet. Die Bauchdecken weisen eine ungleichmäßige, fein gewellte Innenoberfläche auf. Darm nicht auffallend hyperämisch, doch ist ein Teil des Dünndarms mit sanguinolenter Flüssigkeit gefüllt. Niere quillt beim Durchschneiden vor, Grenze zwischen Mark und Rinde unscharf, Papillen des Marks tief dunkelrot. In der Blase flockiger, vielleicht spurweise rot gefärbter Harn. Lunge leicht vergrößert, doch von normalem Gewicht; Trachea leer.

Versuch 26: Kaninchen von 1,62 kg, wird vom Hals abwärts in einer Gaskammer von 1 cbm Inhalt untergebracht, der Kopf durch eine Gummistoffmanschette gasdicht nach außen geführt. Danach werden 0,24 ccm Chlorpikrin in der Kammer verspritzt, das Tier 2 Stunden in dieser Atmosphäre gehalten. Außer etwas Atembeschleunigung werden keine Symptome bemerkt. 2 Tage später wurde der gleiche Versuch, doch mit der halben Dosis Chlorpikrin (0,12 ccm) wiederholt; doch erwürgte sich das Tier etwa eine Stunde nach Beginn selbst in der Halskrause. — Sektion: (am folgenden Tag): An der Innenseite der Brustwand, etwa gegenüber der Herzspitze, findet sich eine Hämorrhagie von etwa $^1/_2$ cm Durchmesser. Lungen nicht vergrößert, wiegen 10 g (= 6 g pro kg), doch weisen sie, besonders in den Unterlappen, zahlreiche rote Herde auf. Das rechte Herz prall aufgetrieben, dickes Blutgerinnsel bis in die Pulmonalis hinein; linkes Herz fast leer.

D. Innerliche Zufuhr.

(Versuche von Flury und K. Thomas.)

Versuch 27: Katze von 2,22 kg erhält gemischtes Futter aus 50 g Pferdefleisch, 100 g Kartoffel- und Mehlbrot und 20 g Trockenmilchpulver, dem 0,2 g Chlorpikrin beigemengt war. Danach war die Freßlust mehrere Tage vermindert, ohne daß Erbrechen, Durchfall oder sonstige Vergiftungssymptome aufgetreten wären. Binnen 2 Wochen nahm das Körpergewicht um 100 g ab.

Versuch 28: Hund von 21,8 kg, erhielt ein Futter aus Trockenmilch und Mehlpulver vorgesetzt, dem Chlorpikrin zugesetzt war; er nahm es jedoch nur mit Widerwillen und unter profuser Thränensekretion. Es gelang aber, ihm in einzelnen, in Fleisch eingewickelten Portionen soviel davon beizubringen, daß die aufgenommene Chlorpikrinmenge mehr als 1,5 g betrug. Vergiftungssymptome stellten sich nicht ein.

Von den aufgeführten Versuchen sind vor allem Nr. 20—25 von Bedeutung. Sie zeigen mit voller Bestimmtheit, daß Chlorpikrin auch bei subcutaner und percutaner Anwendung neben lokalen Wirkungen resorptive Allgemeinwirkungen ausübt, die an verschiedenen Elementen anzugreifen scheinen. Für Störung nervöser Funktionen spricht die Parese der Hinterbeine im Versuch 21, wohl auch die Unruhe, die Störungen der Atemfrequenz, die Temperatursenkungen und die Kollapszustände, die bei den meisten Tieren auftraten. Doch dürfte auch eine allgemeine Zellschädigung bei den Kollapstemperaturen beteiligt sein, da der Eiweißbefund in der Niere im Versuch 22, die Verfärbung der Skelettmuskulatur im Versuch 20 auch auf eine solche deutet. Die Hyperämien, Blutaustritte in Milz und Lunge, das Ödem in der Lunge

zeigen eine Einwirkung auf die Blutcapillaren an, die zu der lokalen Wirkung in Beziehung gebracht werden kann, die als sulziges Ödem ihren Ausdruck findet.

Die Angriffspunkte des Giftes sind also bei dieser Art der Einverleibung die gleichen, wie bei intravenöser, nämlich Capillarwand und Zentralnervensystem; doch zeigt sich eine wesentlich geringere Intensität der Gefäßwirkung, wie ja leicht verständlich ist aus der geringeren Konzentration, die das langsam aus dem subcutanen Gewebe resorbierte Gift im Blute gegenüber der direkten Injektion einer Emulsion erreichen kann. Die zentrale Wirkung ist dagegen entsprechend den höheren Dosen wesentlich intensiver, so daß der Erregungszustand nach einiger Dauer von Lähmungserscheinungen abgelöst wurde. Auch trat eine allgemeine Zellwirkung außerhalb des Gefäßsystems, die nach intravenöser Injektion bei den verwendeten Untersuchungsmethoden nicht bemerkt wurde, als neu und als Zeugnis eines dritten Angriffspunktes des Chlorpikrins zutage. Nach den Ergebnissen dieser Versuche kann auch die oben (S. 298) vorläufig abgeleitete Annahme über die Todesursache keinen Anspruch auf Allgemeingültigkeit machen: ohne Zweifel gehen auch Tiere an Chlorpikrinvergiftung zugrunde, bei denen die Veränderungen auf den Lungen nicht ausreichen, um den Tod zu erklären, der dann je nach der Dosis nach wenigen Stunden oder erst nach mehreren Tagen folgt; dieser kann vielmehr der schließliche Ausgang des Kollapszustandes sein, in dem sich wohl die zentral-nervöse und die allgemeine Zellwirkung vereinigen.

Die kleinste tödliche Dosis des Chlorpikrins liegt bei subcutaner Injektion — in reiner Form — für Katzen in der Nähe des Wertes von 10 mg pro kg.

Vom Darm aus dürfte die schwerlösliche Substanz nur langsam resorbiert werden, woraus sich wohl die Unwirksamkeit des Mehrfachen dieser Menge in den Versuchen 27 und 28 erklärt.

Nach den Ergebnissen der im Abschnitt V geschilderten Versuche mußte man darauf gefaßt sein, auch bei der Inhalation des Giftes neben Lokalwirkungen resorptiven Allgemeinwirkungen zu begegnen, was sich vollständig bestätigt fand. Doch blieb die Frage von praktischem Interesse, bis zu welcher Dosierungsgrenze hinab noch Allgemeinwirkungen zur Geltung kommen und wie weit sie neben den lokalen Wirkungen bei der Einatmungsvergiftung von Bedeutung sind.

VI. Inhalation höchster Dosen.

A. Methodik.

Um einem Tiere die höchsten, akut tödlichen Dosen des Giftes auf dem Atemwege beizubringen, benutzt man am besten eine Trachealkanüle mit T-förmigem Ansatz. Der eine Zweig des T-Rohres dient

der Ausatmung und führt durch ein Ventil in die freie Luft einer Gaskammer. Man kann das (aufgebundene) ganze Tier mitsamt dem Ausatmungsventil in die Kammer bringen und die Einatmungsluft durch ein Rohr von außen zuführen, oder auch nur die Ausatmungsluft in die Kammer leiten, natürlich zweckmäßig durch ein weites und möglichst kurzes Rohr. Wir wandten beide Verfahren an, fanden aber das zweite bequemer (vgl. Abb. 1). Als Ventil benutzten wir anfangs ein einfaches Müllersches, später ein Modell mit einem auf Quecksilber spielenden Celluloidhütchen, das nach einem Vorschlag von Katzenstein und R. du Bois-Reymond durch Gildemeister hergestellt

Abb. 1. Versuchsanordnung zur Messung der Atemgröße und zur Zuführung von Chlorpikrindämpfen.
G Gaskammer, *a* Trachealkanüle, *b* Ausatmungsrohr, *c* Ausatmungsventil, *d* Gasente, *e* Einatmungsventil, *f* Atmungsgasuhr, *g* Akkumulator, *h* Gasuhrschreibung, *i* Marey-Tambour, *k* Hürthle-Tonometer, *l* Karotiskanüle

Abb. 2. Atmungsventil im Längsschnitt. *a* Stopfen *b* Hütchen *c* Quecksilber

Abb. 3. Celluloidhütchen für das Atmungsventil (perspektivisch gesehen). Seitenleisten zur Verhütung des Anklebens an der Wand u. d. Verschlusses d Abflußrohres.

war[1]) (s. Abb. 2 und 3). Das Hütchen trug zunächst noch nicht die in der Abbildung angegebenen Leisten; dabei erwies es sich für länger dauernde Versuche als notwendig, die Kondensation des Wasserdampfes aus der Atemluft im Ventil zu vermeiden; deshalb wurde das Ventil am Ende des Rohres erst im Innern der Gaskammer angeschlossen, das Rohr selbst mit etwas geglühtem Chlorcalcium belegt.

Der andere Zweig des T-förmigen Ansatzes der Trachealkanüle dient der Einatmung. Er erhält einen geteilten Zufuhrweg: der eine Weg führt durch einen mit Quetschhahn versehenen Schlauch, der andere durch ein Gefäß, in dem sich flüssiges Chlorpikrin befindet; dieser

[1]) Vgl. Ronas Berichte über die gesamte Physiologie **2**, 183. 1920. — Genauere Beschreibung des Ventils erfolgt demnächst in Pflügers Archiv.

zweite Weg ist anfangs geschlossen und wird zum Zwecke der Vergiftung geöffnet, während der erste Weg gleichzeitig mehr oder weniger verengt wird. Ein T-Rohr führt den Anfang beider Zufuhrwege zusammen; vor diesem befindet sich ein Einatmungsventil. Die Zeitdauer der Giftatmung und die Konzentration der Giftzumischung kann dabei beliebig bemessen werden.

Wägt man das Chlorpikringefäß vor und nach der Inhalation, so ist die verbrauchte Dosis bestimmt. Als geeignetes leichtes Gefäß wurde in den ersten Versuchen ein Kaliapparat verwendet; ein solcher bietet jedoch etwas hohen Atemwiderstand, weshalb weiterhin ein Gefäß von der im Kaiser Wilhelm-Institut für physikalische und Elektrochemie ausgearbeiteten Gestalt benutzt wurde (vgl. Abb. 6 u .7 bei Flury)[1].

Diese „Gasente" besteht aus einem etwa $1^1/_2$ cm weiten Glasrohre, das fast zum Kreise eng gebogen und an beiden einander zugekehrten Enden verschlossen ist; es setzt sich senkrecht zu der Ebene der Biegung fort in zwei angeschmolzene, zunächst parallel verlaufende Glasrohre von etwa $^1/_2$ cm Lumen; etwa 10 cm oberhalb des weiten Kreisrohres sind die beiden Rohre rechtwinklig nach entgegengesetzter Richtung abgebogen, so daß die beiden Endstücke in einer Achse liegen; jedes Endstück trägt einen Glashahn mit weiter Bohrung. In der Mitte des weiten Kreisrohres befindet sich außerdem noch ein Tubus mit Glashahn aufgesetzt, von dem aus das Rohr mit dem flüssigen Gifte beschickt werden kann; als vorteilhaft hat sich das lockere Ausstopfen des Kreisrohres mit Glaswolle erwiesen, an der sich die Flüssigkeit hochsaugt und große Verdampfungsfläche bietet. Durch Eintauchen in warmes Wasser kann die Verdampfungsgeschwindigkeit noch gesteigert werden.

Als wichtig erwies sich uns bei einem so flüchtigen Stoff wie Chlorpikrin, die Wägungen der „Gasenten" stets unmittelbar vor und nach dem Vergiftungsversuch vorzunehmen, weil auch aus den verschlossenen Gefäßen bei Zimmertemperatur merkliche Mengen der Substanz in begrenzter Zeit verlorengehen.

Der gewogene Verlust an Chlorpikrin gibt die Menge Substanz an, die der Atemluft beigemischt wurde. Wieviel davon der Organismus zurückgehalten hat, ist nicht mit Bestimmtheit zu sagen; sicher ist es nur ein Teil davon. Chlorpikrin ist weder besonders leicht löslich in der feuchten Lungenoberfläche, noch wird es besonders leicht zersetzt; es liegt also kein Grund vor, daß ein starkes Konzentrationsgefälle in den Lufträumen der Lunge aufträte, durch das der gesamte vorhandene Chlorpikrindampf rascher an die Wand der Lufträume herangeführt würde, wie es z. B. ohne Zweifel beim Phosgen der Fall ist. Der Chlorpikrindampf aus den zentralen Teilen der Kanäle und Bläschen wird also gewiß zu erheblichem Anteil mit der Ausatmungsluft wieder weggeführt.

Jedoch behalten die Dosierungszahlen natürlich ihren praktischen und auch ihren theoretischen Wert mindestens insofern, als sie das Maximum der aufgenommenen Giftmenge und bei verschiedenen Versuchen das Verhältnis der wirksamen Giftmengen angeben. Für die

[1]) Dieser Band, S. 406.

Berechnung der eingeatmeten Konzentrationen geben sie wenigstens gewisse Anhaltspunkte; dies ist wichtig wegen des Vergleiches mit geringeren Dosen bei Versuchen in der Gaskammer, wo nur die Konzentration bekannt ist. Allerdings müßte zur Ermittelung der Konzentration die Menge der eingeatmeten Luft bekannt sein; dies ist nicht der Fall, weil infolge des durch das Gift gesetzten Reizes sich außerordentlich heftige Änderungen der gewöhnlichen Atemgröße einstellen. Diese Änderungen können bei verschiedenen Individuen recht verschieden sein. Trotzdem wurde die Berechnung unter Zugrundelegung der gewöhnlichen Atemgröße durchgeführt, die für Katzen zu 0,5 l pro Kilo und Minute, für Kaninchen zu 0,2l gesetzt werden kann Die erhaltenen Zahlen haben aber natürlich keine andere Bedeutung als ganz rohe Annäherungen an die Größenordnung der eingeatmeten Konzentration.

Bei einigen Versuchstieren wurden während der Vergiftung Blutdruck und Atmung auf dem Kymographion registriert. Eine Carotis wurde in der üblichen Weise mit einem Hürthleschen Tonometer verbunden, das ebenso wie der verbindende Schlauch mit einem Gemisch aus 10% Natriumcitrat und 2% Natriumoxalat gefüllt war; das Tonometer wurde nach jedem Versuch mit einem Quecksilbermanometer geeicht. Die Atmung wurde zweifach registriert und zwar sowohl die Einzelexcursionen wie die Gesamtmenge der geatmeten Luft. Unmittelbar hinter dem Einatmungsventil führte ein starres Rohr zu einem Mareyschen Tambour, dessen Hebel das Ansaugen der Luft bei jeder Inspiration (und zwar ziemlich entsprechend der Inspirationstiefe) verzeichnete. Vor das Einatmungsventil wurde eine kleine Gasuhr gelegt, die also nun am Anfang des Weges für die Einatmungsluft stand. Sie war durch Gildemeister aus Celluloid gebaut und machte eine Umdrehung beim Durchgang von $^1/_4$ l Luft; ihre Trommel wurde mit einem Streifen Kupferblech versehen, über den bei jeder Umdrehung einmal zwei kleine Kupferdrahtbürsten glitten, die dadurch einen Stromkreis mit einem Markiermagneten am Kymographion schlossen [1] (vgl. Skizze der Versuchsanordnung Abb. 1 f, g, h).

Um die Tiere nicht während der ganzen Versuchsdauer unter den abnormen Atembedingungen zu halten, die durch die wenn auch geringe, so doch fühlbare Belastung der Atemmuskeln mit der Bewegung der Ventile, des Tambours und der Gasuhr gegeben waren, war nahe der Trachealkanüle ein kurzes offenes Seitenrohr mit aufgesetztem Schlauchstück angebracht; durch dies Rohr konnte das Tier frei atmen, erst Verschluß des Schlauchendes durch einen Glasstöpsel setzte die Registriereinrichtungen für die Atmung in Gang. Jedoch wurde die Atemfrequenz auch bei freigegebener Atmung durch kleinste Mitbewegungen des Tambours erkennbar verzeichnet.

[1] Ronas Berichte 2, 183/4. 1920. — Genauere Beschreibung demnächst in Pflügers Archiv.

B. Ergebnisse.

Bei Dosen von 700 bis herab zu etwa 300 mg Chlorpikrin pro Kilogramm Tiergewicht in der Einatmungsluft gehen Katzen und Kaninchen binnen wenigen Minuten unter heftigen Krämpfen zugrunde. Die Sektion bietet ein charakteristisches Bild: Das Lungengewebe ist hell schokoladenbraun gefärbt, von normaler Elastizität und normaler neutraler Reaktion. Beide Herzkammern sind blutleer, äußerst hart und auf ein sehr kleines Volumen zusammengezogen, während beide Atrien maximal gedehnt und prall mit Blut gefüllt sind, das meist schon fest geronnen angetroffen wird; das Herz bietet also die eigentümliche Gestalt, wie sie Abb. 4 zeigt. Das Blut bietet in seinem Aussehen eine Andeutung von Hämolyse, die jedoch nicht exakt festgestellt werden konnte. Denn die Blutgerinnung geht allgemein sehr rasch vor sich, so daß man nicht hinreichende Mengen zur Isolierung von Plasma oder Serum gewinnen kann. Gewöhnlich findet man auch bei sofortiger Sektion die großen Arterien und Venen bereits voll Gerinnsel. Auch die Totenstarre tritt sehr rasch ein: bereits nach 30 Minuten kann sie deutlich und nach einer Stunde voll entwickelt sein.

Abb. 4. Gestalt des Herzens nach Inhalation höchster Chlorpikrindosen.

Die Braunfärbung der Lunge ist bedingt durch Methämoglobin wie bei der einfachen Mischung des Chlorpikrins mit Blut (vgl. oben S. 293). In Extrakten des Lungengewebes, zuweilen auch im Blut der Vorkammern und in dem in der Brusthöhle sich sammelnden Blute oder in Extrakten aus den Gerinnseln läßt sich der Methämoglobinstreifen nachweisen. In den übrigen Körpergeweben gelingt dies bei den angegebenen Dosen nicht.

Als typisches Versuchsbeispiel sei das folgende ausführlich mitgeteilt, während Tafel 2 kurze Angaben über die ähnlichen Versuche 29, 30, 32, 33 bringt.

Versuch 31: Katze von 1,92 kg, wird durch subcutane Injektion von 2 g Urethan etwas narkotisiert, tracheotomiert und atmet dann aus einem Chlorpikringefäß. Sofort mit Beginn der Einatmung wird die Atmung unruhig und fliegend, nach Verlauf von etwa einer Minute langsam und tief. Gleichzeitig beginnen allgemeine Krämpfe, die auch das Zwerchfell mit zu ergreifen scheinen, so daß die Atmung ganz langsam und krampfhaft wird. Zwei Minuten nach Beginn der Einatmung erfolgen nur noch vereinzelte Atemzüge mit ganz langen Pausen; nach 3 Minuten hört die Atmung auf.

Die Sektion beginnt 9 Minuten nach dem Tode. In der Vena jugularis ist das Blut fest geronnen, aus anderen Venen entleert sich noch flüssiges Blut. Aus der Brusthöhle dringt deutlicher Geruch nach Chlorpikrin. Die Lunge ist hell schokoladenbraun und vollständig gleichmäßig gefärbt; sie ist lufthaltig, schwimmt auf Wasser und bietet eine völlig normale Konsistenz. Auch die Schnittfläche ist überall gleichmäßig hellbraun und weist kaum abnorme Feuchtigkeit auf. Oberfläche und Schnittfläche der Lunge reagieren neutral. Etwas

Tafel 2.

Nr.	Versuchstier	Gewicht	Dauer der Einatmung	Temperatur des Chlorpikrins	Chlorpikrindosis				Tod nach Beginn der Einatmung	Lungen	Herz	Gerinnung in d. Venen oder Vorkammern bei sofortiger Sektion
		kg	Minuten		mg	mg pro kg	mg pro l Luft $\frac{c}{1000}$	$c \cdot t = \frac{mg \cdot min.}{m^3}$	Minuten			
29	Kaninchen	1,8	$2^1/_4$	ca. 60°	2000	1100	(2500)	(5.500 000)	$2^1/_4$	total braun; einige rotbraune Bezirke, hepatisiert, mit starkem Geruch nach Chlorpikrin.	Kammern hart kontrahiert, Vorkammern dilatiert.	+
30	Katze	1,25	1	80°	902	722	(1450)	(1,450 000)	1	total braun; riechen nach Chlorpikrin.	ebenso	+
31	Katze	1,92	3	ca. 50°	1060	552	(350)	(1,050 000)	3	total braun.	ebenso	+
32	Kaninchen	1,5	$1^3/_4$	42°	350	233	(650)	(1,150 000)	$1^3/_4$	hintere Ränder rot, sonst überall braun.	ebenso	·
33	Katze	2,35	2	38°	293	125	(125)	(250 000)	2	große Gebiete, besonders hinten, hellbraun, sonst stark rot gefärbt. Gewicht 19 g pro kg.	ebenso	+
34	Katze	2,1	$^1/_2$	14°	175	83	(333)	(170 000)	8	scharlachrot, Ödem 44 g pro kg.	Kammern schlaff, Vorkammern schlagen noch.	0
35	Katze	1,6	2	19°	137	86	(86)	(170 000)	8	hochrot, Ödem, 34 g pro kg.	schlaff.	0

Lungengewebe wird mit Sand und Wasser verrieben, das filtrierte Extrakt spektroskopisch untersucht: es zeigt starken Methämoglobinstreifen. In gleicher Weise wird Lebergewebe behandelt, jedoch mit negativem Ergebnis: das Extrakt läßt ausschließlich die Oxyhämoglobinstreifen erkennen. Am Herzen sind beide Kammern so hart wie ein maximal angespannter Muskel; beide Lumina sind verschwunden. Die Vorkammern sind ballonartig aufgetrieben und prall mit dickgeronnenem Blute gefüllt.

Die Dosis von etwa 700 mg pro kg, wie sie im Versuch 30 angewandt wurde, ist wohl die höchste, die man in Dampfform den Tieren einverleiben kann. Im Versuch 29, wo (bei erhöhter Temperatur) noch mehr verdampft war, fanden sich in den Lungen, vor allem in den Unterlappen, rotbraun gefärbte, hepatisierte Bezirke, die außerordentlich stark nach Chlorpikrin rochen; offenbar hatte sich da das allzureichlich zugeführte Chlorpikrin wieder kondensiert und als Flüssigkeit die Alveolen angefüllt. — Geruch nach Chlorpikrin war auch bei den übrigen Versuchen zu bemerken.

Histologische Untersuchung der in Müller-Formol fixierten Lungen von den Versuchstieren 29, 31 und 32 durch Dr. Heitzmann ergab völlig übereinstimmend den folgenden Befund: Neben normalen Alveolen finden sich auch emphysematös aufgeblähte und andere, die mit homogener Ödemflüssigkeit gefüllt sind. Diese Flüssigkeit färbt sich mit Eosin, enthält also gelösten Blutfarbstoff. Die gleiche Flüssigkeit erfüllt und umgibt die Adventitia der größeren Lungengefäße. Auch die Bronchien sind vielfach mit Ödemflüssigkeit angefüllt, die die obersten Schichten des Schleimhautepithels von der Unterlage abgelöst hat, so daß sie, zusammengefaltet, mitten im Lumen liegen, übrigens ohne eine Schädigung ihrer Zellen aufzuweisen.

Alle Blutgefäße und Capillaren sind stark erweitert, geschlängelt und prall mit Blut angefüllt. Die Erythrocyten bieten nur stellenweise erkennbare Konturen, sondern sind fast überall zu einer homogenen Masse zusammengeflossen. Sie zeigen also das Bild, das für die Stase charakteristisch ist, bei der völliger Stillstand der Blutbewegung und Austritt des Plasmas aus den Gefäßen erfolgt, so daß die Blutkörperchen — ohne eigentliche Zerstörung — so eng aneinandertreten, daß optisch die Zellgrenzen verschwinden. (Daß außerdem ein Teil der Blutkörperchen zerstört wird, erweist der Farbstoffgehalt der Ödemflüssigkeit.)

Im Herzen fand sich in allen 3 Fällen Hyperämie und Körnung des Muskelprotoplasmas.

Als Beispiel einer partiell braun, im übrigen hochrot gefärbten Lunge nach Chlorpikrininhalation sei die Abbildung 5 gegeben, die von einem Versuch stammt, der etwa dem Versuch 33 entsprach.

Die Summe der auftretenden Erscheinungen liefert ein recht komplexes Wirkungsbild für diese hohen Giftdosen. Betroffen werden das Blut in dreifacher Weise (Methämoglobinbildung, partielle Hämolyse, abnorme Gerinnbarkeit), die Wand der Lungencapillaren, der

Herzmuskel und der Skelettmuskel; wieweit auch das Zentralnervensystem direkt betroffen wird, läßt sich auf Grund der hier geschilderten Beobachtungen nicht sagen, da die hochgradige sensible Reizung und die schwere Störung der Lungenzirkulation ja allein schon erheblichen Einfluß auf das Zentralnervensystem haben.

Zu fragen wäre, ob auch von den übrigen erwähnten Symptomen einige ursächlich miteinander zusammenhängen oder ob alle koordiniert als direkte Giftwirkungen anzusehen sind. So könnte z. B. die Hämolyse als sekundäre Folge der Methämoglobinbildung angesehen werden, da es bekannt ist, daß Schädigung des Hämoglobins leicht zu Blutkörperchenzerfall führt. Doch ist diese Schlußfolgerung kaum sehr zwingend, wenn man die enorm kurze Zeitdauer der Vergiftung einerseits und die Tatsache andererseits berücksichtigt, daß Methämoglobinbildung, z. B. bei Nitritvergiftung, ohne merklichen Blutkörperchenzerfall eintreten und auch vollständig reversibel wieder verschwinden kann. Wir würden also eher geneigt sein, die Hämolyse als Ausdruck einer besonderen Schädigung des Blutkörperchenstromes unabhängig von der Oxydation des Hämoglobins anzusehen. (Vgl. auch die Versuche am isolie ten Blut oben S. 293/94.)

Abb. 5. Eröffneter Brustkorb einer mit Chlorpikrin schwer vergifteten Katze. Lungen vergrößert, größtenteils tiefdunkelrot; Spitzen und unterer Rand braun durch Methämoglobin.

Die Steigerung der Gerinnbarkeit des Blutes kann mit der Wirkung auf die Erythrocyten ja nichts zu tun haben. Eher könnte eine Einwirkung auf Leukocyten und besonders Blutplättchen in Frage kommen, worauf nicht untersucht wurde. Eine Beziehung könnte auch gesucht werden zwischen der Gerinnungssteigerung und den Veränderungen am Herzventrikel und an den Skelettmuskeln. Am Herzen hat man ja eine typische Muskelstarre vor sich, die etwa an die Coffeinstarre des Skelettmuskels erinnert; die Körnung des Protoplasmas erinnert ebenfalls an diese. Eine analoge, wenn auch viel schwächere Einwirkung dürfte in der beschleunigten Totenstarre der Skelettmuskulatur zum Ausdruck kommen. Man hätte dann am Blut, am Herz- und Skelettmuskel eine koagulationsfördernde Wirkung der hohen Chlorpikrindosen zu konstatieren

Vielleicht ist diese Wirkung verwandt mit der von Coze[1]) und Kussmaul[2]) festgestellten Wirkung des Chloroforms, bei intraarterieller Injektion starke Muskelstarre hervorzurufen.

Eine weitere Frage ist die nach dem Zusammenhang zwischen Herzwirkung und Stase in den Lungengefäßen nebst dem dadurch bedingten Ödem. Man könnte die Möglichkeit konstruieren, daß die Stase durch Einstellung der Herztätigkeit, also sekundär bedingt sei; dem widerspricht aber sofort der gegenteilige Befund bei jeder anderen Art von plötzlichem Tod, den man ja durch den Eintritt des Herzstillstandes zu bestimmen pflegt; auch plötzliche Abschnürung des freigelegten Herzens bei künstlicher Atmung führt nicht zu Lungenödem[3]). Der primäre Eintritt der Veränderungen in den Lungengefäßen wird auch durch die hochgradige Hyperämie erwiesen, die neben der Überfüllung des linken Vorhofs besteht; da beide Ventrikel infolge ihrer gleichmäßigen Versorgung durch die Coronargefäße gleichzeitig der Giftwirkung erliegen, müssen die Lungen bereits im Augenblick des Herzstillstandes mit Blut überladen sein, mithin durch lokale Änderungen der Zirkulation durch reaktive Gefäßdilatation. Der Beginn dieser und gleichzeitiger abnormer Exsudation muß vor dem Herzstillstand liegen; sonst wäre ja auch kaum verständlich, daß bereits 2 Minuten nach Beginn der Giftatmung nicht nur zahlreiche Alveolen mit Ödem gefüllt sind, sondern auch die Abfuhrbahnen des Ödems, die perivaskulären Lymphräume. Die Geschwindigkeit dieser Vorgänge ist sowieso staunenerregend.

Die lokale Gefäßreaktion kann ohne Zweifel, wie wir durch mannigfache experimentell-pathologische Versuche z. B. mit mechanischen oder elektrischen Reizungen wissen, als einfache Folge der Reizung sensibler Nerven auftreten, wie sie durch das Gift gesetzt wird; überdies wirkt ja das Chlorpikrin auch direkt an der Arterienwand äußerst energisch kontraktionserregend (vgl oben S. 296). Die abnorme Durchlässigkeit kann dann als weitere Folge des verlangsamten Blutstroms wegen der verschlechterten Ernährung der Capillarwände eintreten. Doch ist bei einem chemischen Gifte niemals ausgeschlossen, daß es auch direkt die Capillarwandzellen schädigt und dadurch ihre Durchlässigkeit vermehrt; für das Chlorpikrin ist dies durch die Ergebnisse der intravenösen und subcutanen Anwendung erwiesen (vgl. oben S. 301/2). Daß die dort gefundene Wirkung auch bei der Inhalation tatsächlich zustande kommt, dafür sprechen die starken Wirkungen auf den Herzmuskel, den das inhalierte Chlorpikrin in geringerer Konzentration trifft als die Lungencapillaren. Endlich wäre die Ablösung

[1]) Compt. rend. de l'Acad. des Sc. **28**, 534. 1849.

[2]) Vierteljahrsschr. f. d. prakt. Heilkunde (Prag) **50**, 108. 1856. — Virchows Archiv **13**, 289. 1858.

[3]) Vgl. z. B. den eigenen Versuch, Anmerkung 1 auf S. 318.

des Bronchialepithels von seiner Unterlage im Sinne einer solchen unmittelbaren Zellwirkung zu verwerten.

Das Ergebnis dieser Betrachtung lautet also, daß die obengenannten wesentlichen Folgen der Einatmung höchster Chlorpikrindosen alle als direkte, koordinierte Giftwirkungen anzusehen sind.

Bei zweien der genannten Versuchstiere, Nr. 30 und 33, wurden Blutdruck und Atmung ohne Narkose registriert. In beiden Fällen ging der Blutdruck im ersten Augenblick der Inhalation ganz kurz in die Höhe, um dann unter leichter Pulsbeschleunigung abzusinken; nach kurzer Zeit folgte ein nochmaliger Anstieg, bei dem schwächer vergifteten Tier 33 sogar über die normale Höhe (von 127 mm Hg), der aber rasch in einen zweiten steilen und unaufhaltsamen Absturz auf Null überging. Die Herzkontraktionen — erkennbar am Pulsdruck — waren dabei bis gegen Ende relativ ergiebig (vgl. Abb. 6).

Die Atmung zeigte wechselnd Stockungen, besonders krampfhafte inspiratorische Stillstände, und sehr lebhafte Beschleunigungen, z. B. bei Tier 33 von 66 normal auf 199 pro Minute. Die Atmungsgröße war daher auch in kurzen Zeitintervallen stark wechselnd, nahm jedoch gegen Ende der kurzen Vergiftungsperiode ab.

Blut-
druck
Tono-
meter-
abszisse
At-
mungs-
gasuhr
Sekun-
den
Atem-
exkur-
sionen

Abb. 6. Kurve vom Versuch 33. Bei ↓ Einschaltung der Atmungsregistrierung, gleichzeitig Chlorpikrinzufuhr (125 mg pro kg). Originalgröße.

Diese Reaktionen der Atmung und ebenso die anfänglichen Schwankungen des Blutdrucks sind wohl in erster Linie Folgen der heftigen sensiblen Reizung, d. h. zentrale Reflexe. Erst die letzte tödliche Blutdrucksenkung dürfte durch die Arretierung des Lungenkreislaufs und das Versagen des Herzens bedingt sein. Die zentralen Wirkungen des Chlorpikrins (vgl. unten) können sich zu

alledem addieren, aber auch ohne sie würden die Erscheinungen kaum anders sein.

Besonderer Betonung scheint bei dieser Vergiftungsform die Tatsache wert, daß die Methämoglobinbildung so fast oder ganz ausschließlich auf die Lunge beschränkt bleibt. Da bei normalem Kreislauf in relativ kurzer Frist das ganze Blut des Körpers die Lungen passiert, so sollte erwartet werden, daß wenigstens bei sehr hohen Dosen und einer Lebensdauer von 2—3 Minuten nach Beginn der Einatmung methämoglobinhaltiges Blut in größeren Mengen auch in den allgemeinen Kreislauf gelange; dies war aber nur im Versuch 24 bei Kondensation von Chlorpikrin in den Lungenalveolen der Fall, wo das aus den großen Venen gesammelte Blut in der Tat einen bräunlichen Farbenton und deutlichen Methämoglobinstreifen aufwies; hier ist jedoch eine direkte Diffusion des Chlorpikrins aus den Lungen in die benachbarten Venen nicht ausgeschlossen. Sonst war sogar das im linken Vorhof angesammelte Blut im Vergleiche zu den Lungen auffallend schwach methämoglobinhaltig. Dies läßt sich kaum anders erklären, als daß der Blutstrom durch die Lungen ganz außerordentlich verlangsamt ist und bereits nahezu stillsteht, während das Tier noch atmet. Aus der Beobachtung des Blutfarbstoffs kommt man also zu der gleichen Schlußfolgerung wie aus der histologischen Untersuchung der Lungengefäße (Stase).

VII. Inhalation hoher Dosen.

A. Allgemeines Vergiftungsbild.

Geht man mit den Dosen des Chlorpikrins herunter, so tritt die Braunfärbung der Lungen nicht mehr ein; bereits in den Versuchen 32 und 33 hatte sie ja nur noch Teile der Lungen ergriffen. Gleichzeitig verschwindet die Starre der Herzventrikel.

Da nach dem oben Gesagten ein Kausalzusammenhang zwischen Methämoglobinbildung und Herzmuskelstarre nicht anzunehmen ist, so ist es nicht besonders erstaunlich, daß auch einmal ohne Methämoglobinbildung in den Lungen die Herzstarre auftritt, wie wir in einem Versuch am isolierten Herzlungenkreislauf fanden (vgl. unten S. 322). Offenbar muß dann die Dosis ganz besonders fein getroffen werden; im allgemeinen pflegen nach unseren Versuchen Methämoglobinbildung und Herzstarre gleichzeitig aufzutreten und zu fehlen.

Man kann zunächst ein Vergiftungsbild abtrennen, das seine Besonderheiten gegenüber noch geringer dosierten besitzt und mit den vorigen den raschen Tod der Tiere gemein hat, wenn auch die Lebensdauer nun wenigstens 8—15 Minuten beträgt (statt 1—3). Die zugehörigen Dosen liegen um 75 mg pro Kilogramm herum (entsprechend 150 000 ct).

Wir verfügen über acht gut beobachtete Tiere, die zu diesem Vergiftungstypus gehören, davon waren zwei (Versuch 34 und 35 der

Tafel 2) nach der gleichen Methode behandelt, wie die bisher geschilderten; sie atmeten binnen $^1/_2$ und 2 Minuten 83 und 86 mg Chlorpikrin pro Kilogramm ein und starben beide nach 8 Minuten. Die übrigen 6 Tiere wurden gemeinsam (Nr. 36—41) in der Gaskammer vergiftet: sie kamen in einen gasdichten Käfig von 1 cbm Inhalt, in den 10 ccm Chlorpikrin in ätherischer Lösung zerstäubt wurden. Dies entspricht 17 mg Chlorpikrin pro Liter als Anfangskonzentration. 15 Minuten später waren sämtliche Tiere tot; sie hatten also im Maximum die genannte Konzentration 15 Minuten lang geatmet, entsprechend einem ct-Produkt von $\frac{130\,000\ \text{mg} \cdot \text{min.}}{\text{cbm}}$[1].

Bei Vergiftung dieser ungefesselten, nichttracheotomierten Tiere ließen sich die Reiz- und reflektorischen Abwehrsymptome natürlich gut beobachten. Unmittelbar nach Eintritt des Chlorpikrins in die Gaskammer trat heftige motorische Unruhe bei sämtlichen Tieren auf, die auf jede Weise versuchten, der Einwirkung des Dampfes zu entfliehen. Ferner zeigte sich lebhaftes Blinzeln, Augentränen, starker Speichelfluß und schwerste Dyspnöe; die Tiere reckten dabei bei geöffnetem Maule den Kopf nach aufwärts und machten den Hals lang, offenbar, um den am Unterkiefer und Kopf inserierenden Hilfsmuskeln der Atmung möglichst günstige Wirkungsbedingungen zu geben. Ob ein Bronchialmuskelkrampf bei dieser Dyspnöe beteiligt ist, war uns nicht möglich, mit Bestimmtheit zu entscheiden; bei den von uns vorgenommenen Registrierungen der Atmung konnten wir jedenfalls Anzeichen einer Erschwerung der Exspiration, wie sie typisch für den Bronchialmuskelkrampf ist, niemals beobachten.

In der früher geschilderten Weise wurden auch bei den beiden Tieren 34 und 35 Blutdruck und Atmung registriert; dem zweiten Tiere waren beide Vagi vorher durchgeschnitten; dies bewirkte nur den Unterschied, daß die Stockungen der Atmung und damit der häufige Wechsel zwischen Stillstand und heftigster Erregung der Atmung wegfiel. Im übrigen verhielten sich beide Tiere völlig gleich: die Atmung war — mindestens zeitweise — auch nach Einstellung der Giftzufuhr vermehrt, besonders ihre Tiefe, der Blutdruck dagegen nahm sehr bald und kontinuierlich ab, nur zuweilen durch vorübergehende Anstiege bei motorischer Unruhe der Tiere unterbrochen.

Die beiden Versuchsprotokolle geben genauere Daten:

Versuch 34 (Abb. 7a und b): Katze von 2,1 kg, wird durch Trachealkanüle und Carotiskanüle mit der oben (S. 302 ff.) beschriebenen Versuchsanordnung verbunden. Das Chlorpikringefäß steht bei Zimmertemperatur (14° C) und verliert während der Inhalation 175 mg an Gewicht. Bei Beginn der Registrierung ist das

[1] Die Rechnung ergibt 260 000, jedoch ist erfahrungsgemäß etwa die Hälfte als Verlust durch Diffusion, Adsorption usw. abzuziehen. — Vgl. Laqueur und Magnus, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med., dieser Band S. 33.

Tier ziemlich unruhig, im Laufe einer Viertelstunde beruhigt es sich einigermaßen. Es wurden folgende Zahlen ausgemessen:

Zeit Min.		Blutdruck mm Hg	Pulsfrequenz pro Min.	Atemfrequenz pro Min.	Atemgröße ccm pro Min.	Atemtiefe (berechnet) ccm
0	Normal	120	213	50	2160	43
2	Chlorpikrinatmung beginnt	121	204	69	2860	41
$2^1/_2$	Chlorpikrinatmung eingestellt		168	120	2870	24
3		72	105		dauernd	
4		54	167		äußerst	
7		59	229		wechselnd	
$8^1/_2$	Herzschlag langsam und unregelmäßig, Krämpfe, viel Schaum in der Trachea					
10	Herzstillstand					

Chlorpikrinatmung (175 mg)
Zeit: 2 Min. 4 Min.

Abb. 7a. Versuch 34. (Verkleinerung $^3/_4$.)

Abb. 7b. Eichung des Tonometers auf mm Hg im Versuch 34. (Verkleinerung $^3/_4$.)

Sofortige Sektion: Lunge sehr groß, wiegt 93 g = 44 g pro kg; die Oberfläche weist eine hellscharlachrote Färbung auf, aus der sich tief scharlachrote Flecken und kleine Reste normaler Lungenfarbe rosa abheben. Vom Durchschnitt der Lungen läßt sich sehr viel hellseröse Ödemflüssigkeit abdrücken, während die scharlachrote Lungenfarbe unverändert bestehen bleibt; das Blut sitzt also im Lungengewebe fest. Die Bronchien sind mit hellem Schaum gefüllt. Die Herzkammern sind schlaff und regungslos, die Herzohren schlagen noch.

Versuch 35 (Abb. 8): Katze von 1,6 kg, wird wie die vorige präpariert, außerdem der linke Vagus durchgeschnitten, der rechte angeschlungen. Das Chlorpikringefäß verliert bei 19° 137 mg. Die Registrierung ergab folgenden Verlauf:

Zeit		Blutdruck	Pulsfrequenz	Atemfrequenz	Atemgröße ccm	Atemtiefe (berechnet)
Min.		mm Hg	pro Min.	pro Min.	pro Min.	ccm
0		150—180	258	17		
4		144—170	222	14	530	38
$5^1/_2$	Rechter (zweiter) Vagus durchschnitten.	>190	258	11	860	76
$6^1/_2$		180	252	12	770	64
14	Chlorpikrinatmung beginnt, Unruhe	159	242	10	850	85
16	Chlorpikrinatmung eingestellt . .	120		15	1380	92
20		60		14	1300	93
21	Krämpfe	sinkt				
$21^1/_2$	Herzstillstand	dauernd				
22	Atemstillstand, Trachealkanüle voll Schaum	weiter				

Sofortige Sektion: Lungengewicht 55 g = 34 g pro kg. Lungenoberfläche fast überall hochrot, wobei dunklere Flecken mit helleren wechseln; nur an wenigen Stellen normale Rosafarbe. Auf dem Durchschnitt reichliches, fast blutfreies Ödem abzudrücken; dabei bleibt die hochrote Farbe des Gewebes bestehen. Trachea und Bronchien mit Schaum erfüllt. Herz schlaff, enthält flüssiges Blut.

Die Sektionen der in der Gaskammer vergifteten Tiere lieferten im wesentlichen denselben Befund (Dr. Heitzmann): Die Lungen waren sehr voluminös, wässerig durchtränkt, dabei aber rot gefärbt, die Unterlappen mehr diffus blaurot, die Oberlappen unregelmäßig dunkelrot gefleckt, daneben an der Spitze und den vorderen Rändern großblasig emphysematös. Nur bei 2 Tieren war in den Unterlappen eine mehr bräunliche Fleckung wahrzunehmen; spektroskopische Blutuntersuchung ergab nur undeutlich Methämoglobin. Beide Herzkammern waren weit und mit dunklem, zähflüssigem Blut gefüllt. Sämtliche Organe erschienen sehr blutreich. Das Blut gerann auffallend rasch; die Totenstarre war nach einer Stunde vollständig ausgebildet.

In der partiellen Bräunung der Lungen, der beschleunigten Blutgerinnung und Totenstarre lassen einige Tiere dieser Versuchsreihe Übergänge zu dem im VI. Abschnitt besprochenen Vergiftungstypus erkennen.

Die Organe der sechs in der Gaskammer vergifteten Tiere wurden durch Dr. Heitzmann histologisch untersucht; die Ergebnisse waren bei allen übereinstimmend:

In den Lungen waren alle Gefäße stark injiziert, die Capillaren stark geschlängelt und ausgedehnt. Weite Alveolargebiete waren mit zellfreier Ödemflüssigkeit gefüllt, die durch Eosin färbbar, also hämoglobinhaltig war; desgleichen sehr starke Erweiterung der perivaskulären Lymphbahnen durch Ödemflüssigkeit. Stellenweise, besonders in den Oberlappen, großblasiges Emphysem. Hier und da kleine Blutungsherde, besonders in den Unterlappen, ferner Blutungen im Lumen einzelner Bronchien. Häufig Abhebung des Bronchialepithels von seiner Unterlage durch Ödemflüssigkeit oder Blut; die Zellen des Epithels waren dabei gut erhalten; nur vereinzelt wurde Verfettung des Bronchialepithels wie auch des Alveolarepithels angetroffen.

Zeit: 14 Min. ↑ Chlorpikrinatmung (137 mg) ↑ 16 Min. ↑ 20 Min. ↑ 22 Min.

Abb. 8. Versuch 35. Vagi durchschnitten. (Verkleinerung $^1/_2$.)

An anderen Organen fanden sich neben hochgradiger Hyperämie deutliche Zeichen einer Protoplasmaschädigung: Das Herz zeigte Körnung des Protoplasmas, partiellen Schwund der Querstreifung, chromatinarme Kerne, stellenweise Verfettung; die Leberzellen und Nierenepithelien erschienen gequollen und wiesen ebenfalls zuweilen Zeichen von Chromatinzerfall auf; die gewundenen Harnkanälchen enthielten stellenweise Eiweiß oder fetthaltige Zylinder.

Im Hirn wurden kleine Blutungen in die Gefäßscheiden gefunden.

Diese Befunde erweisen also, daß auch bei der Einatmung von Chlorpikrin neben den lokalen Veränderungen im Lungengewebe resorptive Schädigungen entfernt liegender

Organe zu berücksichtigen sind, wie zu erwarten war: in Ergänzung zu den Versuchen mit subcutaner Zufuhr lehren sie, daß diese Schädigungen bereits nach sehr kurzer Zeit nachweisbar sein können.

Die an der Lunge nach dem Tode möglichen Feststellungen lassen gewisse Folgerungen auf die Funktion des lokalen Kreislaufs während des Lebens zu. Der Vergleich zwischen dem makroskopischen und dem mikroskopischen Aussehen des Lungengewebes offenbart, daß die abnorme Rötung der Lungen nur zum kleinsten Teil durch Blutungen, sondern in erster Linie durch Blutanhäufung in den Gefäßen bedingt ist. Diese Gefäße sind aber nicht nur einfach dilatiert, sie halten auch das Blut in sich in abnormer Weise fest. Eine lebende normale Lunge ist ja auch viel blutreicher, als wir es an der Leiche zu sehen gewohnt sind; beim Durchschneiden der großen Lungengefäße aber entleert sie sich sofort bis auf einen nicht sehr erheblichen Rest, und das gleiche erfolgt beim natürlichen Tode langsamer und unvollständiger durch Überfließen des Blutes in die venösen Becken. Jedenfalls genügt schon der geringe Druck der Elastizität des Lungengewebes selbst, um das Blut aus den Lungencapillaren zu treiben. Bei den durch Chlorpikrin hyperämisch gewordenen Lungen ist bei sofortiger Sektion der stärkste Druck der Hand nicht imstande, das Blut aus den Lungencapillaren zu entfernen. Dies macht den Eindruck, als ob das Blut in den kleinen Gefäßen intravital oder subfinal geronnen sei, und die auch am Blut der großen Körpervenen bemerkte hohe Gerinnbarkeit vermag diese Annahme zu stützen.

Es wäre jedoch zu fragen, ob nicht außerdem und selbst ohne diese mögliche Ursache ein zweites Moment in Betracht zu ziehen ist, nämlich ein völliger Tonusverlust der kleinen Arterien und Capillaren. Daß ein solcher bei starker Entzündung als ein sehr charakteristisches Symptom auftritt, hat die allgemeine Pathologie gelehrt[1]), und bei der starken Reizung, die das Chlorpikrin setzt, ist er wohl mit Gewißheit zu erwarten. Die maximale Dilatation der Capillaren im histologischen Bilde stimmt ja vollständig damit überein. Nach den Beobachtungen, die man bei den Lähmungszuständen der Blutcapillaren nach Arsen-, Emetinvergiftung usw. machen kann, scheint der Tonusverlust allein schon eine schwere Beweglichkeit des Blutes in den Capillarschlingen mit sich zu bringen, was ja rein mechanisch einigermaßen verständlich ist.

Außer der Kontraktilität ist wie in der vorigen Versuchsreihe auch die Durchlässigkeit der Capillarwand betroffen; da das Blut etwas länger Zeit hatte, um durch die Gefäßbahn der Lungen zu strömen, so ist eine wesentlich größere Menge Ödemflüssigkeit ins Lungengewebe transsudiert. Die Menge ist ganz erstaunlich groß, wenn man z. B. Ver-

[1]) Vgl. z. B. Klemensiewicz, Die Entzündung. Jena, Gustav Fischer. 1908. S. 35/36.

such 34 betrachtet, wo 8 Minuten nach Beginn der Giftinhalation ein Lungengewicht von 44 g pro Kilogramm gefunden wurde. Das Gewicht der ausgebluteten Katzenlunge beträgt auf das Kilogramm Körpergewicht etwa $6^1/_2$ g, das Gewicht der normal durchbluteten lebenden Lunge 11 g[1]). Der normale Gehalt der Lunge an Blutplasma kann also auf 3—4 g geschätzt werden; eine Zunahme des Lungengewichts durch Ödemflüssigkeit auf 44 g bedeutet also den Austritt von mindestens 30 g in 8 Minuten; in jeder Minute verläßt ungefähr so viel Blutflüssigkeit die Blutbahn der Lungen, als auf einmal in ihr enthalten ist.

Die im Lungengewebe zerstreuten Blutungsherde sind ein weiterer Ausdruck für die schwere Schädigung der Capillarwand; vermutlich sind sie als Blutungen per diapedesin anzusehen, die vielfach bei starken akuten Entzündungsprozessen auftreten.

Die Blutungen in die Gefäßscheiden, wie sie im Hirn angetroffen wurden, werden ja von verschiedenen Pathologen auch als solche Diapedesisblutungen angesehen, die sich von den Capillaren aus nach der Arterie zu ausbreiten[2]). Freilich ist es hier nicht so gewiß, daß sie durch direkte Einwirkung des Giftes entstehen. Immerhin erscheint diese Annahme am wahrscheinlichsten in Anbetracht der schweren Protoplasmaschädigungen, die im Parenchym von Leber, Niere und Herzen angetroffen wurden; sie können bei der kurzen Dauer der Vergiftung nur durch das Gift selbst (oder etwaige Zersetzungsprodukte von eigener Giftigkeit) hervorgerufen sein.

Auffallend erscheint bei dieser eingreifenden Wirkungsäußerung des Giftes an entfernt liegenden Geweben die ausgezeichnete Erhaltung des in erster Linie getroffenen und aus seinem Verbande gelösten Bronchialepithels; dies ist wohl kaum anders zu deuten, als daß die hohen Konzentrationen Chlorpikrindampf geradezu konservierend auf das Epithel wirken, so wie Formaldehyd, Sublimat usw. ja auch in geringeren Konzentrationen das Protoplasma der nicht sofort abgetöteten Zellen in schwerer Weise verändern, in höheren Konzentrationen aber morphologisch konservieren.

Es liegt nahe, auch Funktionsänderungen auf resorptiive Giftwirkungen zurückzuführen. So könnte die beträchtliche und anhaltende Steigerung der Atemfrequenz wie auch der Atemtiefe bei dem vagotomierten Tier 35 auch noch nach Beendigung der Giftzufuhr durch eine zentrale Giftwirkung wenigstens mitbedingt sein; doch ist dies schwer zu

[1]) Nach einem eigenen Versuche an einem frischgefangenen, sehr kräftigen Kater von 3,75 g Gewicht. Öffnung des Thorax in Äthernarkose bei künstlicher Atmung, Ligatur zwischen Lungen und Herz, Herausnahme der Brustorgane, Abtrennung der Lunge jenseits der Ligatur und an der Bifurkation, Wägung: 41,46 g (= 11 g pro kg); darauf Öffnung der Ligatur, Blut strömt ab, erneute Wägung: 25,15 g (= 6,7 g pro kg).

[2]) Vgl. Ricker, Beiträge z. Kenntnis d. toxischen Wirkung des Chlorkohlenoxydgases (Phosgens). Volkmanns klin. Vorträge. Nr. 763/67, Inn. Med. Nr. 256/60, S. 806 ff. 1919.

entscheiden, da bei der gleichzeitigen Verschlechterung der Zirkulation auch ein Kohlensäurereiz am Atemzentrum wirksam gewesen sein dürfte.

Sehr rasch nach der Zufuhr des Giftes begann in den beiden darauf untersuchten Fällen der Blutdruck zu sinken. Dies kann natürlich der Ausdruck für mannigfache primäre Störungen sein, von denen auch mehrere zusammenwirken könnten. In Betracht zu ziehen wären vor allem resorptive Wirkungen: 1. Eine lähmende Wirkung des Giftes auf das Gefäßzentrum; 2. eine ebensolche auf das Herz; außerdem aber auch eine indirekte Vergiftungsfolge, nämlich 3. eine unvollkommene Füllung des linken Herzens und des Arteriensystems infolge abnorm verlangsamter Strömung durch die Lungen.

B. Versuche am isolierten Herzlungenkreislauf.

1. Methodik.

Von diesen Möglichkeiten wurde experimentell die zweite besonders geprüft. Dies geschah am isolierten Herzlungenkreislauf von Katzen nach der von Starling angegebenen Methode:

Unter Vermeidung von Blutverlust wurde bei künstlicher Atmung der Thorax eröffnet, alle zum und vom Herzen führenden Gefäße unterbunden, außer der Vena cava superior und der Arteria carotis sinistra, die mit Kanülen versehen und durch einen künstlichen Kreislauf miteinander verbunden wurden. Das Blut strömt dabei aus dem linken Herzen zunächst in einen Windkessel, wo ein bei jedem Puls komprimiertes Luftquantum als elastischer Widerstand wirkt (künstliches Arteriensystem), von da durch einen engen Spalt zwischen einem Glasrohr und einem darin aufgeblasenen Gummifingerling (künstliches Capillargebiet, Abb. 9) und weiter in ein Reservebecken, das auf Körpertemperatur gehalten wird und direkt mit dem rechten Vorhof in Verbindung steht (künstliches Venensystem). Zur Füllung des künstlichen Kreislaufs war stets das Blut mehrerer (2—6) Katzen außer dem des Versuchstiers selbst notwendig, das durch Blutegelextrakt gerinnungsunfähig gemacht werden mußte. Mit Defibrinierung des Blutes hatten wir meist üble Erfahrungen zu verzeichnen, insofern Reste des eigenen Blutes aus dem Körper des Versuchstieres nicht defibriniert werden konnten und dann zur Gerinnung und Verstopfung im künstlichen Kreislauf Anlaß gaben.

Abb. 9. Modifizierte Anordnung des künstlichen Kreislaufs nach Starling.

Registriert wurde der Druck im (arteriellen) Anfangsteil des künstlichen Kreislaufs durch eine zu einem Hürthleschen Tonometer führende Abzweigung, weiter der das Capillargebiet belastende (den Fingerling

spannende) Druck durch ein Quecksilbermanometer mit Schwimmer, endlich das Volumen des Herzens, dessen Ventrikel in ein Onkometer, d. h. eine mit Gummirand versehene Glaskapsel, eingeschlossen wurde, das luftdicht mit einem Volumenschreiber nach Gad in Verbindung stand.

Die Vagi waren in allen Versuchen beide vorher durchschnitten.

Die Zufuhr des Giftes erfolgte in der Weise, daß von dem Apparat zur künstlichen Atmung eine verzweigte Leitung zur Trachealkanüle gelegt wurde: der eine Zweig war ein mit Klemmschraube versehener Schlauch, der andere führte durch eine Waschflasche von $^1/_3$ l Inhalt, die mit Chlorpikrin auf Bimssteinstücken, Fließpapier usf. beschickt wurde. Die Klemmschraube war so eingestellt, daß der Durchgang der Luft auf jedem der beiden Wege genau den gleichen Widerstand fand, so daß bei dem Wechsel von einem zum andern keine Änderung in der Größe der Atmung erfolgte. Die Umschaltung des Weges konnte durch gleichzeitiges Schließen und Öffnen von geeigneten Klemmen exakt in einem Augenblick erfolgen.

Die Dosierung des Chlorpikrins mußte bei dieser Versuchsanordnung unbestimmt bleiben. Denn zur Ermöglichung einer hinreichenden Ausatmung in den Pausen der Lufteinblasung muß ja ein Seitenansatz der Trachealkanüle stets ziemlich weit geöffnet bleiben: das Aufblähen der Lunge bei der Inspiration erfolgt also nur durch einen Teil der zugeblasenen Luft, während der Rest durch eine Trachealseitenöffnung entweicht. Es bedarf keiner besonderen Erwähnung, daß auch hier wieder diese Exhalationsöffnung mit einer Gaskammer verbunden war. Wir schätzen bei unserer Versuchsanordnung den wirklich in die Lunge dringenden Anteil der zugeblasenen Luft auf weniger als die Hälfte, vielleicht nur ein Drittel.

Der Atmungsapparat arbeitete gewöhnlich ungefähr mit der Frequenz 30 pro Minute und förderte jedesmal $^1/_4$ Liter; er besaß also das Minutenvolumen von 7,5 Liter. Nun war die Füllung der Lungen zwar erheblich stärker als bei normaler ruhiger Atmung, doch glauben wir sie keinesfalls höher als auf das dreifache, also 1,5 Liter pro Minute und Kilogramm ansetzen zu dürfen, also bei unseren meist 2 kg schweren Tieren auf 3 Liter.

Neben diesem ersten Fehler, der zur Not approximativ ausgemerzt werden könnte, fällt für Dosierungsberechnungen der zweite noch erheblicher ins Gewicht, daß nicht festgestellt werden konnte, wieviel von dem vorgelegten Chlorpikrin nun auch verdampft war, da die Giftinhalation nicht immer so lange fortgesetzt werden konnte, um völlige Verdampfung zu gewährleisten. Es ist daher nur in äußerst roher Weise möglich, zu Schätzungen über die gebrauchten Dosen zu gelangen.

Immerhin ist die Flüchtigkeit des Chlorpikrins recht groß, wie z. B. aus einer im Versuch 72 (unten S. 334) erwähnten Beobachtung hervorgeht, daß aus einem verschlossenen Gefäß im Laufe einer Stunde bei Zimmertemperatur 0,03 g verdampfte. Es ist daher nicht undenk-

bar, daß von einer hinreichend großen Oberfläche, wie Bimsstein, Filtrierpapier, sich im Laufe von Minuten, besonders unter einem energischen Luftstrom, die Hauptmasse der Flüssigkeit in Dampf verwandelt. Für die Entleerung einer mit Gas oder Dampf erfüllten Flasche durch einen Luftstrom hat Gildemeister ein Berechnungsverfahren angegeben, das unten folgt; danach wird unter den von uns benutzten Bedingungen der in Dampfform vorhandene Stoff außerordentlich rasch, im Laufe weniger Atemstöße zum größten Teil ausgetrieben.

Jedoch war auch bei längerem Durchblasen der Flasche von 0,33 Liter nach Beschicken mit einigen Tropfen Chlorpikrin noch der Geruch der Substanz und Augenreiz wahrzunehmen, z. B. im Versuch 78 nach Eingießen von 3 Tropfen und 6 Minuten dauernder Luftspülung, sowie nach Eingießen von 25 Tropfen und 9 Minuten Spülung. Es fragt sich natürlich, ob nicht etwa adsorbierte kleinste Spuren zu diesen Effekten ausreichen.

2. Berechnung der Konzentrationsabnahme einer mit Gas beschickten und mit Luft durchspülten Flasche.

Das Problem ist der mathematischen Behandlung zugänglich, wenn man die Durchlüftung als stetig (nicht stoßweise) voraussetzt und weiter annimmt, daß die Durchmischung in jedem Augenblicke vollständig ist.

In ein Gefäß mit dem Volumen a ccm werde Luft gebracht, die in a ccm x_0 ccm Gas enthält. Also Gaskonzentration x_0/a. Nun werden in der Sekunde b ccm Gasgemisch abgesaugt und durch ebensoviel reine Luft ersetzt. Nach t Sekunden befinden sich in der Flasche nur noch x ccm Gas, verteilt in a ccm Luft, also in 1 ccm Luft x/a ccm Gas. Wenn in 1 Sekunde b ccm Gasgemisch abgesaugt werden, so verlassen in der sehr kurzen Zeit dt $b \cdot dt$ ccm das Gefäß, in diesen sind $\frac{x b \, dt}{a}$ ccm Gas. Dadurch wird die Menge x des im ganzen Gefäß vorhandenen Gases um dx vermindert. Man hat also $dx = -\frac{b x \, dt}{a}$, oder $dx/x = -\frac{b \cdot dt}{a}$. Die Integration ergibt $\text{lognat}\, x = -\frac{b t}{a} + \text{Konstans}$, und wir haben weiter $\text{lognat}\, x_0 = 0 + \text{Konstans}$, da ja zur Zeit $t = 0$ die vorhandene Menge x_0 war. Zieht man die beiden letzten Gleichungen voneinander ab, so erhält man

$$\text{lognat}\, x/x_0 = -\frac{b t}{a}, \quad \text{oder} \quad (e = 2{,}718 \ldots) \; x = x_0 \cdot e^{-bt/a}. \qquad (1)$$

Die Konzentration zur Zeit t ist $x/a = \frac{x_0}{a} \cdot e^{-bt/a}$. Die Menge Gas, welche die Flasche nach der Zeit t verlassen hat, ist

$$M_t = x_0 - x = x_0 (1 - e^{-bt/a}). \qquad (2)$$

Mit Hilfe der Gleichung (2) lassen sich an der Hand der folgenden Tabelle die Verhältnisse vollständig übersehen.

Wenn bt/a	gleich	$^1/_2$	1	2	3	4	5
so ist $e^{-bt/a}$	,,	0,61	0,37	0,14	0,05	0,02	0,007
und $(1 - e^{-bt/a})$	,,	0,39	0,63	0,86	0,95	0,98	0,993

Die Berechnung dürfte in grober Annäherung auch die Werte bei stoßweise erfolgender Durchlüftung angeben. In unseren Versuchen war $a = 330$, $b = 125$, also $b/a = \frac{1}{2,6}$. Demnach waren 2,6 Sekunden nach Beginn der Durchlüftung etwa 63%, 8 Sekunden danach etwa 95% des vorhandenen Chlorpikrindampfes ausgetrieben.

3. *Ergebnisse.*

Einer der in dieser Weise angestellten Versuche 42 scheint bezüglich seiner Dosierung eine Mittelstufe zwischen dem früher besprochenen schwersten und dem hier zur Erörterung stehenden Vergiftungstypus darzubieten. Wenigstens wurde ein charakteristisches Zeichen der schwersten Vergiftungsform beobachtet, nämlich die Starre der Herzventrikel.

Versuch 42: Katze von 2 kg, nach Starling präpariert. Herz arbeitet 7 Minuten im Normalversuch sehr gut. Vorgelegt etwa 1 ccm flüssiges Chlorpikrin auf Bimssteinstückchen. Sofort nach Umschaltung auf Chlorpikrin vergrößert sich das Herzvolumen unter vorübergehender Vergrößerung der Pulshöhe; gleichzeitig sinken Pulsfrequenz und Blutdruck. Nach $2^1/_2$ Minuten Chlorpikrin ausgeschaltet. 2 Minuten danach Herzstillstand. Die Ausmessung der Kurven gab folgende Zahlen:

Zeit Min.	Chlorpikrin-atmung	Pulsfrequenz pro Minute	Arterieller Druck mm Hg	Druck auf der Capillarstrecke mm Hg	Mittlere Höhe des Plethysmogramms über d. Abscissenachse mm
0		240	41	41	12,5
6		240	36	32	14,4
7	beginnt	240	35	33	14,3
8		210	33	37	18,7
9		195	31	36	21,0
$9^1/_2$	endet				
10		165	29	37	22,0
11		150	19	35	21,8
$11^1/_2$	Herzstillstand				

Sektion: Herz zusammengezogen, fühlt sich abnorm derb und hart an (besonders der linke Ventrikel), steht ganz still und ist auch durch Massage zu keiner Kontraktion mehr anzuregen; nur das rechte Herzohr macht ab und zu eine abnorme, langsam peristaltische Bewegung. An der ringförmigen Berührungsstelle des Plethysmographen flächenhafte Blutungen. Lunge groß, fleckig, wiegt 50 g (= 25 g pro kg); große Bezirke sind stark gerötet und ödematös; auf dem Durchschnitt reichlich Ödemflüssigkeit.

Versuch 43 (Abb. 10a und b): 10 Katze von 2,2 kg Gewicht, nach Starling präpariert. Herz arbeitet gut nach Zusatz von 0,2 mg Adrenalinsalz zum Venenblute. $11^1/_2$ Minuten Normalversuch, danach Umschaltung auf Gift. Vorgelegt waren 40 Tropfen flüssiges Chlorpikrin auf Filtrierpapier, Flasche im Wasserbad von 70°. 10 Sekunden nach der Umschaltung (also nach 5 Stößen des Atemapparates) beginnt das Plethysmogramm steil anzusteigen unter gleichzeitiger Puls-

Arterieller Druck
Tonometer-abszisse
Herzplethysmogramm
„Capillardruck"
Sekunden
Chlorpikrinatmung

Zeit: $11^1/_2$ Min. 12 Min. $13^1/_2$ Min.

Abb. 10a. Versuch 43. (Verkleinerung $^1/_2$). Abb. 10 b.

verlangsamung; nach 1 Minute Chlorpikrin ausgeschaltet. Herz maximal gedehnt, Blutdruck und Pulshöhe sinken; $1^1/_2$ Minuten später Herzstillstand. Die Ausmessung der Kurven ergab:

Zeit Min.	Chlorpikrin-atmung	Pulsfrequenz pro Minute	Arterieller Druck mm Hg	Druck auf der Capillarstrecke mm Hg	Mittlere Höhe des Plethysmogramms über d. Abscissenachse mm
0		240	70	61	
6		237	53	49	— 7,5
$11^1/_2$	beginnt	240	47	42	— 6
$12^1/_2$	endet	195	47	41	+ 5,5
13		156	16	41	+ 6,5
14		0	0	41	+ 7,5

Sektion: Nahezu normale Lungen, nur ein Oberlappen leicht ödematös (was in solchen Versuchen auch ohne Giftzufuhr vorkommt). Gewicht 29 g (= 13 g pro kg). Herz in starker Dilatation stehen geblieben.

Die beiden Versuche 42 und 43 stimmen mit den Versuchen 34 und 35 darin überein, daß nach der Giftzufuhr Blutdruck und Pulsfrequenz sinken und binnen wenigen Minuten sich Herztod einstellt.

Dabei ist natürlich die Größe „Blutdruck" am künstlichen großen Kreislauf anders zu bewerten als am voll intakten Tiere. Der im „arteriellen" Teil des künstlichen Kreislaufs registrierte Druck hängt ja durchaus ab von dem auf die „Capillarstrecke" willkürlich gesetzten Druck, der noch dazu im Verlaufe der Versuche vom Experimentator variiert und der Leistungsfähigkeit des Herzens angepaßt wird (z. B.

bei der Senkung von 61 auf 49 mm Hg im Versuch 38). Nur solange der Druck in der arteriellen Strecke höher ist als der auf der capillaren Strecke lastende, etwa dem „Gewebsdruck" entsprechende, besteht noch ein Strom des Blutes im künstlichen Kreislauf. Für die Beurteilung der angegebenen Zahlen ist jedoch wichtig, daß ein Teil des vom Manometer verzeichneten Druckes zur Anspannung des Gummifingers auf die Weite des Glasrohrs verbraucht und erst der Überschuß zur Anpressung an die Wand des Glasrohrs wirksam wurde; daher bestand z. B. bei 33 mm Arteriendruck und gleichzeitig verzeichnetem Capillardruck von 37 mm immer noch ein geringer Blutstrom.

Sobald der arterielle Druck wesentlich unter den „Gewebsdruck" sinkt, ist dies ein Zeichen, daß das linke Herz diesen Druck nicht mehr aufzubringen vermag. Tatsächlich trifft dies in beiden Versuchen ein, allerdings nicht unmittelbar im Beginn der Wirkung, sondern erst nach Ausschaltung der Giftzufuhr. Dies führt also zu dem Schlusse, daß die zum Vergiftungsbilde gehörige Blutdrucksenkung wenn nicht ganz, so doch mindestens zum Teil vom Gefäßsystem und dessen Zentrum unabhängig ist.

Das Versagen des Herzens gegenüber dem Gefäßwiderstand kann zweierlei Gründe haben, wie bereits oben (S. 319) erwähnt wurde: Entweder wird die Leistungsfähigkeit des Herzens unmittelbar durch das Gift geschädigt, oder es fließt dem linken Herzen ein so geringes Blutvolumen zu, daß der Nachschub ins arterielle Gebiet mit dem Abfluß nicht Schritt hält. Zur Entscheidung dieser Alternative kann die jedesmal als erstes Vergiftungszeichen beobachtete Herzerweiterung herangezogen werden. Obwohl das Plethysmogramm an sich nichts darüber aussagt, ob die vermehrte Füllung das linke oder das rechte Herz allein oder beide betrifft, so ist es doch zu dieser Aussage verwertbar, wenn es mit dem arteriellen Blutdruck zusammengehalten wird. Wäre nämlich die Herzdilatation auf das rechte Herz beschränkt, wie es der Fall wäre, wenn sie als Folge einer primären, lokal bedingten Stromverlangsamung im Lungenkreislauf aufgefaßt werden sollte, so müßte gleichzeitig der Zufluß zum linken Herzen sich vermindern und infolgedessen bei dem gleichbleibenden peripheren Widerstand der arterielle Blutdruck sinken. Tatsächlich erreicht aber die Herzdilatation bereits hohe Grade, ehe der Blutdruck eine Veränderung aufweist; zwischen dem Beginne der Herzdehnung und dem Beginn der Blutdrucksenkung liegen, wenigstens im Versuch 43, etwa 200 Pulsschläge, was selbst bei der unwahrscheinlich geringen Annahme von 0,25 ccm für eine Herzfüllung 50 ccm bedeuten würde, während die Füllung der Lunge mit Blut, also die zwischen rechtem und linkem Herzen liegende Menge mit 20 ccm bereits recht hoch geschätzt wäre (vgl. oben S. 318). Dazu kommt noch, daß der Sektionsbefund im Versuch 43 durchaus

gegen die Annahme lokaler Zirkulationsstörungen in der Lunge spricht. Nach den früher geschilderten Befunden müßte bei akuter Stase, die allein die plötzliche Herzdehnung erklären könnte, eine hochrote Färbung erwartet werden, wie sie, im Gegensatz zu Versuch 42, gerade im Versuch 43 fehlt.

So führt also diese Betrachtung — wie uns scheint — unausweichlich zu dem Schluß, daß die charakteristische Herzdilatation Ausdruck einer primären Wirkung des Giftes auf das Herz sein muß. Ein weiteres gewichtiges Argument dafür ist die Tatsache, daß auch die Pulsfrequenz früher als der Blutdruck sinkt. Sie bildet ebenso wie die Dilatation ein Zeichen für verminderte Leistungsfähigkeit des Herzens, wobei es zunächst dahingestellt bleiben kann, welche Elemente des Herzens oder seiner Nerven primär betroffen sind. In den späteren Stadien, nach erheblicher Senkung des Blutdrucks, addieren sich dazu natürlich die bekannten gleichsinnigen Folgen der verschlechterten Durchblutung der Coronargefäße; außerdem kompliziert sich das Bild durch die Ödembildung in den Lungen und deren Wirkung auf den Kreislauf.

Dies Ergebnis wird gestützt durch die früher erwähnten pathologisch-anatomischen Befunde in der Herzmuskulatur bei gleichem Vergiftungsgrade (vgl S. 316), ferner durch Beobachtungen bei geringeren Dosen (vgl. unten S. 342 f.).

VIII. Inhalation mäßiger Dosen.

A. Allgemeines Vergiftungsbild.

Vermindert man die Dosen weiter, so verlängert sich mehr und mehr der Abstand zwischen Vergiftung und Tod. Bei 10—20 mal geringerer Menge, als dem im vorigen Abschnitt geschilderten Vergiftungsbild entspricht, gelangt man zu einem Verlaufe, der große Ähnlichkeit mit der am ausführlichsten, besonders durch Laqueur und Magnus studierten Form der Phosgenvergiftung besitzt: es entwickelt sich allmählich ein Lungenödem, das im Laufe von 1—2 Tagen zum Tode führt oder auch in Heilung übergeht. Bei diesem protrahierteren Verlauf findet man auch darin das Gleiche, wie beim Phosgen, daß unter gleichen äußeren Bedingungen sich verschiedene Individuen abweichend voneinander verhalten.

Die genaue Angabe einer tödlichen Minimaldosis ist aus diesem Grunde ebenso schwer möglich wie bei Phosgen und ähnlichen Substanzen[1]). Eine Zusammenstellung der für die Frage brauchbaren Versuchsergebnisse gibt Tafel 3. Die kleinste Dosis, die noch einen Todeserfolg innerhalb 4 Tagen unter den charakteristischen Erscheinungen zur Folge hatte, betrug 2100 ct an einer Katze; dagegen wurden

[1]) Vgl. dazu Flury, S. 12; Laqueur und Magnus S. 34. Zeitschr. f. die ges. exper. Med., dieser Band.

Tafel 3.

Vers. Nr.	Tierart	Geschätzte Konzentration c mg/cbm	Einwirkungsdauer Min. t	Produkt $c\,t$	Überlebt	Sektionsbefund in den Lungen	
44	Maus	1700	15	25 000	3 Stunden	Ödem	Konarsky
45	,,	850	15	12 500	3 ,,	,,	,,
46	,,	850	15	12 500	1 Tag	,,	,,
47	,,	510	15	7 500	$1^1/_2$,,	,,	,,
48	,,	340	15	5 000	10 Tage	altes Ödem	,,
49	,,	170	15	2 500	dauernd		,,
50	Katze	500	30	15 000	4 Tage	Ödem	Flury
51	,,	510	30	15 000	1 Tag	,,	Heubner
52	,,	510	30	15 000	2 Tage	,,	,,
54	,,	510	25	12 500	1 Tag	,,	,,
55	,,	510	25	12 500	1 ,,	,,	,,
56	,,	510	25	12 500	1 ,,	,,	,,
57	,,	510	25	12 500	mehr als 4 T. (getötet)	mäßiges Ödem	,,
58	,,	320	20	6 500	8 Tage	Hyperämie, Koma, Ödem	,,
59	,,	320	20	6 500	mehr als 9 T. (getötet)	Hyperämie, kein Ödem	,,
60	,,	320	20	6 500	12 Tage	Hyperämie	,,
61	,,	210	30	6 200	2 ,,		Flury
62	,,	260	21	5 500	mehr als 7 T. (getötet)	Hyperämie, etwas Ödem	Heubner
63	,,	260	21	5 500	mehr als 5 T. (getötet)	dunkelrote Flecken	,,
67	,,	330	15	5 000	mehr als 6 T. (getötet)	normal	Ext
68	,,	340	14	4 700	1 Tag	?	Flury
69	,,	210	20	4 200	2 Tage	?	,,
70	,,	340	$8^1/_2$	2 900	9 ,,	?	,,
71	,,	210	10	2 100	4 ,,	Ödem	,,
85	Hund	1050	12	12 500	krank		Heubner
85	,,	320	15	4 500	gesund		,,
84	,,	105	$15^1/_4$	1 600	,,		,,

von der gleichen Tierart noch Dosen von 6500 und vielleicht sogar 12 500 ct überstanden. Sowohl der erstgenannte wie der letztgenannte Fall bilden aber Ausnahmen; um 6000 ct herum scheint für Katzen die Wahrscheinlichkeit des Todes etwa gleich der des Überlebens zu sein, während die doppelte Dosis als ziemlich sicher tödlich betrachtet werden kann. Diese Zahlen dürften im großen ganzen etwa fünfmal höher liegen als die entsprechenden für das Phosgen — bezogen auf Gewichtsmenge; bezogen auf Mole ist also Chlorpikrin ungefähr $3^1/_2$ mal weniger giftig.

Zum Vergleich mit den Dosen, die bei Einverleibung des Chlorpikrins unter Umgehung der Lungen als tödlich gefunden wurden, kann man die Zahl von 12 000 ct unter der Annahme umrechnen, daß die diesem Produkt entsprechende

Menge in einer Minute eingeatmet ($t = 1$) und daß während dieser Zeit das mittlere Atemvolumen der Katze, nämlich ungefähr 0,5 Liter pro Kilogramm Körpergewicht, gefördert worden sei. Man erhält dann 6 mg pro Kilogramm als tödliche Dosis, was nicht sehr weit unter den früher gefundenen Grenzdosen liegt (vgl. oben S. 298 und 302). Zu bedenken ist freilich, daß vielleicht nicht die Gesamtmenge des Chlorpikrindampfes, der in die Atemwege gelangt, auch niedergeschlagen wird, sondern zum Teil in der Ausatmungsluft erscheint (vgl. oben S. 304); die tödliche Dosis ist also bei der Inhalation vermutlich kleiner als bei der Zufuhr auf anderen Wegen.

Mäuse scheinen ziemlich die gleiche Empfindlichkeit gegenüber inhaliertem Chlorpikrin zu haben wie Katzen, während Hunde offenbar etwas höhere Dosen vertragen.

Genaueren Einblick in den Verlauf dieser Vergiftungsform gewährt ein Reihenversuch, der an sieben gleichzeitig vergifteten Katzen (Nr. 51—57) angestellt wurde; die histologischen Befunde wurden dabei von Dr. Heitzmann erhoben.

In die 8 cbm-Kammer wurden zwei Tiere (51 und 52) gesetzt, darauf 4,8 ccm Chlorpikrin in ätherischer Lösung darin verstäubt; 5 Minuten später wurden die Tiere 53—57 zugleich durch eine Schleuse in die Kammer geschoben. 30 Minuten nach der Verstäubung wurde die Kammertür geöffnet und sämtliche Tiere herausgetrieben oder -geholt. Die geatmete Menge entsprach also dem ct-Produkt von schätzungsweise 15 000 und 12 500.

Während der Einatmung der gifthaltigen Luft traten die gleichen Reiz- und Abwehrerscheinungen ein, wie sie oben (S. 313) schon geschildert wurden. Nach der Überführung in normale Luft saßen die Tiere ruhig, deutlich gehemmt, während sich sehr bald, bereits im Laufe der ersten Stunde, mehr oder weniger ausgeprägte Zeichen von Dyspnöe entwickelten. $1^1/_2$ Stunde nach dem Ende der Vergiftung war sie überall sehr deutlich; alle Tiere stöhnten und röchelten.

Nach 2 Stunden wurde Katze 53 (von 2,25 kg Gewicht) durch Nackenschlag getötet und sofort seziert. Die Trachealschleimhaut war leicht gerötet, die Lungen ziemlich hellrot, fein gefleckt und 54,5 g schwer (= 24,2 g pro kg); im Kehlkopf fand sich schaumiger Schleim. Das in der Brusthöhle sich ansammelnde Blut gerann sehr schnell. Histologisch zeigten die Lungen ein ausgedehntes zellfreies Ödem, starkes Ödem der Adventitia der großen Gefäße, Hyperämie und Verfettung des Bronchialepithels; die Leber lipoides Pigment in den zentralen Teilen der Läppchen, das Herz Lipoid in feinen Tröpfchen in der Muskulatur, das Hirn verfettete Zellen in der Adventitia der Gefäße, alle Organe Hyperämie, besonders stark die Niere in den Glomerulusschlingen.

Nach 17 Stunden wurden 4 Katzen (51, 54, 55, 56) tot gefunden. Die beiden überlebenden Tiere machten infolge schwerer Dyspnöe einen recht kranken Eindruck. Die Sektionsbefunde der verendeten Tiere waren sehr ähnlich: Die Lungen wiesen neben reichlich Ödem zahlreiche blutrot gefärbte Herde auf, die als einzelne feine, stecknadelkopfgroße Tupfen auftreten konnten, zum Teil aber auch zu größeren Bezirken zusammengeflossen waren, die die Lungen mit flächenhaften roten Flecken überzogen. Neben dem Ödem war Emphysem sehr ausgeprägt, vor allem auffallend an den Lungenrändern. Die Lungengewichte betrugen 36,6, 23, 37 und 25 g pro kg. Histologisch wurde auch hier ausgedehntes zellarmes Ödem in den Lungenalveolen und in den Gefäßscheiden, Emphysem, Hyperämie, vereinzelt Blutaustritte in Alveolen, Verfettung des Bronchialepithels, seltener von Alveolarzellen. festgestellt. — Hyperämie wiesen makroskopisch auch Leber, Niere, Milz und Pankreas auf, während am Magendarmkanal nichts davon zu bemerken

war; mikroskopisch wurde sie in Leber, Niere und Herzen bestätigt. Leber und Niere zeigten weiter Quellung der Parenchymzellen unter Verwischung der Zellgrenzen, zuweilen auch Verfettung; auch die Membrana propria und der Epithelbelag der Bowmanschen Kapsel in der Niere wiesen Quellungserscheinungen auf; die Kapselräume und Kanälchen enthielten zuweilen Eiweiß. Am Herzen fand sich bei gut erhaltener Querstreifung Aufquellung der Fasern, chromatinarme Kerne, feinkörniges Lipoid. Das Hirn wurde nur einmal (bei Katze 51) untersucht und ließ Hyperämie, Blutungen in Gefäßscheiden und Verfettung in Adventitiazellen erkennen.

Nach 41 Stunden wurde Katze 52 (von 2,4 kg) tot gefunden. Der Sektionsbefund war der folgende: Lungen ödematös, diffus dunkelrot verfärbt; Lungengewicht 48 g (= 20 g pro kg). Mikroskopisch starke Hyperämie, zellarmes Ödem in den Alveolen, geringeres adventitielles Ödem als bei den früher verendeten Tieren, Emphysem. Nieren makroskopisch und mikroskopisch stark hyperämisch, Quellung der Kapsel- und Kanälchenepithelien, Eiweiß in den Kapselräumen und Kanälchen. In der Leber starke zentrale Hyperämie, Quellung der Zellen, Verfettung einzelner Sternzellen; im Herzen Hyperämie, Quellung der Fasern, fleckweise Verfettung, Kerne chromatinarm.

Katze 57 (von 2,35 kg) begann sich zu erholen; sie wurde am 4. Tage nach der Vergiftung durch Nackenschlag getötet und sofort seziert. Der Kehlkopf enthielt schaumigen Schleim, die Trachea war leicht gerötet. Die Lungen waren fein bläulich-rot gefleckt, enthielten mäßig viel Ödemflüssigkeit und wogen 52 g (= 22,1 g pro kg). Mikroskopisch war ebenfalls die Ausbreitung des alveolären Ödems mäßig, adventitielles Ödem bestand nicht mehr; innerhalb des Ödems lagen Haufen verfetteter Zellen. Außerdem bestand starke Hyperämie und Bronchitis. Die Leber bot gleiche Bilder wie Tier 52. In der Niere bestand neben Hyperämie Quellung der Epithelien nur in den gewundenen Harnkanälchen; die Sammelröhren enthielten Fettzylinder. Im Herzen wenig Lipoid, Kerne gut färbbar, starke Hyperämie.

Eine Übersicht der hauptsächlichsten Befunde dieses Versuches gibt die folgende Tafel 4.

Als Ergänzung dieser Befunde mögen noch die Sektionsergebnisse von 3 Katzen erwähnt sein, die mit etwa 6500 *ct* Chlorpikrin vergiftet worden waren, die Vergiftung mit einer leichten, bereits in der ersten Stunde nach der Vergiftung bemerkbaren und 2—3 Tage anhaltenden Dyspnöe überstanden, jedoch 8, 9 und 12 Tage danach getötet oder gestorben waren. (Der spontane Tod kann nicht ohne weiteres als sekundäre Folge der Vergiftung angesehen werden, da von den damals in Gefangenschaft gehaltenen Katzen viele ohne ersichtlichen Grund unter Nahrungsverweigerung eingingen.)

Katze 58 (1,3 kg) starb mit einem Lungengewicht von 15,3 g pro Kilogramm; die Lunge wies noch Hyperämie und Emphysem, doch nur geringes Ödem auf, daneben atelektatische Bezirke und in den Bronchien Klumpen verfetteter Zellen. Die Nierenrinde war stark hyperämisch, die Epithelien der gewundenen Kanälchen und der Kapseln gequollen mit gut färbbaren Kernen; in einzelnen Sammelröhren Blutkörperchencylinder. (Herz und Leber kadaverös.)

Katze 59 (von 2,45 kg) wurde nach 9 Tagen getötet. Die Lunge wog 12,6 g pro Kilogramm, zeigte starke Hyperämie, kein Ödem mehr, Atelektasen und in mehreren kleinen Bronchien Klumpen verfetteter Zellen. Niere normal, doch hyperämisch. In der Leber zentrales, lipoides Pigment und Verfettung der Sternzellen, auch Hyperämie. Im Herzen fleckweise lipoides Pigment und Hyperämie.

Katze 60 (von 2,1 kg) starb 12 Tage nach der Vergiftung, stark abgemagert, mit einem Lungengewicht von 9 g pro Kilogramm und ließ außer Hyperämie keine

Tafel 4.

Lebensdauer nach der Vergiftung	Lungengewicht p. kg	Befund in den Lungen			Befund in anderen Organen			
		Kreislauf	Flüssiges Exsudat	Adventitielles Ödem	Kreislauf	Befund an den Zellen in		
						Herz	Leber	Nieren
2 Stunden	24,2	Hyperämie	Ausgedehnt zellfrei	Reichlich	Hyperämie	Normal	Normal	Normal
$^1/_2$ Tag	25	Starke Hyperämie	Ausgedehnt zellhaltig	,,	Starke Hyperämie	,,	Quellung	Quellung
$^1/_2$,,	23	Desgl.	Desgl.	,,	Desgl.	Quellung, Kerne chromatinarm	,,	,,
$^1/_2$,,	37	,,	,,	,,	,,	Desgl.	,,	,,
$^1/_2$,,	36,6	,,	,,	,,	,,	,,	,,	,,
$1^1/_2$,,	20	,,	,,	Gering	,,	,,	,,	,,
4 Tage	22,1	,,	Mäßig	Fehlt	,,	Normal	,,	,, (Kerne d. geraden Kanälchen gut färbbar)

pathologischen Befunde in den untersuchten Organen Lunge, Niere, Leber und Herz mehr erkennen.

Auf Grund der anatomischen Untersuchung kann nach Heitzmann der Zusammenhang der Erscheinungen etwa folgendermaßen dargestellt werden:

2 Stunden nach der Vergiftung fand sich eine ausgesprochene Hyperämie der Lungencapillaren, sowie ein ausgedehntes, völlig zellfreies Exsudat in den Alveolen und Ödem der adventitiellen Lymphräume.

Hyperämie und Ödem nehmen dann im Laufe der nächsten Stunden zu, wobei das Exsudat zellig wurde. Damit erreichten die Erscheinungen des Lungenödems innerhalb eines halben Tages ihren Höhepunkt. Dieses in allen Fällen von Chlorpikrinvergiftung beobachtete Lungenödem ist hinsichtlich der schnellen Ausbildung und der Menge, sowie hinsichtlich der Resorptionsvorgänge durchaus ähnlich dem durch Phosgen hervorgerufenen Lungenödem, von welchem es jedoch mikroskopisch durch das Fehlen der fibrinösen Bestandteile unterschieden ist. Auch scheint es sich bei gleichwertigen Dosen doch noch wesentlich rascher zu entwickeln. Endlich liegt in der Neigung zu Blutungen eine Abweichung von dem Verhalten bei Phosgenvergiftung.

An den übrigen Organen waren die Kreislaufstörungen bemerkenswert:

Schon nach 2 Stunden waren Herz, Leber, Nieren, Hirn in der gleichen Weise wie die Lungen hyperämisch; während nach dieser kurzen Zeit weitere Veränderungen an den Organen nicht wahrzunehmen waren, waren bei den später im Laufe des ersten Tages verendeten Tieren neben erheblichen Kreislaufstörungen bereits deutliche Zellschädigungen hervorgerufen worden; so fanden sich im Herzen Quellung des Protoplasmas der Muskelfasern, deren Kerne meist chromatinarm waren, wobei die Querstreifung jedoch erhalten war; in der Leber waren die peri-

pheren Teile der Läppchen, die von dem im Blute kreisenden Gifte zuerst und am stärksten getroffen waren, aufgequollen. In den Nieren, in denen ein Teil des Chlorpikrins wieder ausgeschieden wurde, waren die empfindlichsten Zellen, die Epithelien der gewundenen Kanälchen und zum Teil der geraden Kanälchen, gequollen. Übrigens kombinieren sich sicherlich in allen Fällen von ausgedehntem Lungenödem die durch das resorbierte Gift hervorgerufenen toxischen Kreislaufstörungen mit Stauung, der mechanischen Folge des Lungenödems.

Nach Ablauf eines Tages nehmen die Lungenerscheinungen bereits wieder ab; so war nach $1^1/_2$ Tagen die Hyperämie und das zellige Exsudat entsprechend dem Lungengewicht zwar noch erheblich, doch war das adventitielle Ödem deutlich geringer geworden. Die an Herz, Leber und Nieren beschriebenen Kreislaufstörungen und Zellschädigungen blieben bestehen.

Die Abnahme des Exsudats vollzog sich langsam. Nach 4 Tagen war das Lungengewicht noch hoch, das adventitielle Ödem der Lungen jedoch bereits geschwunden; an den übrigen Organen waren die Zellschädigungen teilweise zurückgegangen; so waren in den Herzmuskelfasern und in den graden Harnkanälen die Kerne wieder gut färbbar, so daß sich die Quellungserscheinungen auf die Leberzellen und in den Nieren auf die gewundenen Kanälchen beschränkten.

Nach 9 und 12 Tagen waren — freilich bei leichterer Vergiftung — alle Zellschädigungen ausgeglichen, dagegen bestand noch überall eine Gefäßerweiterung.

Man erkennt also, daß das Chlorpikrin in den Lungen erhebliche Kreislaufstörungen verursacht, die in einer starken Erweiterung und Füllung der Capillaren und Venen bestehen und sich mit der Zunahme der zur Verwendung kommenden Menge bis zum völligen Blutstillstande steigern. Das Chlorpikrin gehört demnach zu der Gruppe von Giften, unter deren Einfluß eine Capillarhyperämie durch Erschlaffung und Dehnung der Capillarwände eintritt. Infolge der durch das Gift verursachten Durchlässigkeit der Lungencapillaren kommt es sehr schnell zu einem ausgedehnten Lungenödem, dessen rasch einsetzende Resorption sich auf dem Wege der adventitiellen (perivasculären) Lymphbahnen vollzieht. Das von den Lungencapillaren resorbierte Gift gelangt auf dem Wege des großen Kreislaufes zu den verschiedenen Organen, in denen es neben Kreislaufstörungen sehr bald als Zellgift Schädigungen an den Zellen, besonders in Herz, Leber und Nieren, hervorruft. Diese Zellschädigungen sind jedoch keine irreparablen, zum Untergange der Zellen führenden Erscheinungen, sondern Veränderungen, von denen sich die Herzmuskelfasern und die Epithelien der geraden Harnkanälchen am schnellsten erholen, während die Schädigungen am längsten in den Zellen der Leber und in den Epithelien der gewundenen Harnkanälchen anhalten. Nachdem auch diese Schädigungen ausgeglichen sind, überdauern die Kreislaufstörungen noch länger.

Für den Verlauf schwächerer Vergiftung sind vielleicht noch einige weitere Versuche von Interesse, in denen Lebergewebe vor und nach der Vergiftung mit einer untertödlichen Chlorpikrindosis verglichen wurde.

3 Katzen vom Gewicht 1,95, 2,7 und 2,8 kg wurden in Äthernarkose aseptisch laparotomiert und jeder ein keilförmiges Stück Leber ausgeschnitten, das zur histologischen Untersuchung in Formalin gelegt wurde; die Blutung wurde durch Clauden, das sich dabei ausgezeichnet bewährte, und Umstechung gestillt, die Bauchdecken mit Etagennähten geschlossen. Am folgenden Tage zeigten alle Tiere eine gedrückte Haltung, fraßen jedoch Fleisch. Am zweiten Tage waren alle Tiere völlig munter, doch war die Wunde nur bei 62 und 63 in erwünschtem Zustande, bei 64 dagegen eitrig feucht. 3 Tage nach der Operation wurden die Tiere in der 8 cbm-Kammer mit 2,5 ccm zerstäubtem Chlorpikrin 21 Minuten lang vergiftet; das *ct*-Produkt betrug also schätzungsweise 5500. Es folgte bei allen Tieren eine leichte bis mittelschwere Dyspnöe ohne stärkere Beeinträchtigung ihres Wohlbefindens. Etwa 30 Stunden nach der Vergiftung wurde allen drei Tieren hintereinander von neuem in gleicher Weise ein Leberstück entnommen. Während der Operation fiel es auf, daß die Blutung aus der Leber überall weit geringer war als bei der ersten Operation. Die Erholung von der zweiten Operation erfolgte in normaler Weise. Erst 24 Stunden später zeigte das Tier 64 Krankheitserscheinungen, nämlich Seitenlage und Schwäche, um dann im Laufe des folgenden Tages zugrunde zu gehen. Die Sektion ergab eine leichte Peritonitis und eine mäßig ödematöse Lunge von 39 g Gewicht (14 g pro kg). Die beiden anderen Tiere waren etwa 3 Tage lang in nicht ganz normaler Verfassung und fraßen schlecht. Katze 63 litt außerdem fortgesetzt an deutlicher Dyspnoe. Am 4. Tage nach der Operation waren beide Tiere sehr munter und fraßen gut.

Das eine, Nr. 63, wurde durch Nackenschlag getötet. An der Nahtstelle fand sich ein erbsengroßer Absceß in den Bauchdecken; keine Peritonitis. Lungen außer einigen dunkelroten Flecken unter der Pleura fast normal, wogen 42 g (= 16 g pro kg).

Das Tier 62 wurde 6 Tage nach der zweiten Operation, also 7 Tage nach der Vergiftung, durch Nackenschlag getötet. Keine Peritonitis, leichte Verwachsung der Leber mit dem Peritoneum; auf dem Durchschnitt des operierten Lebergebietes fand sich eine umschriebene Lebernekrose (graugelbliche Verfärbungen). Die Lungen wiesen in beiden Hinterlappen noch etwas Ödem auf, wogen 31 g (= 16 g pro kg).

Bei den Sektionen der Tiere wurden wiederum Leberstückchen entnommen. Die histologische Untersuchung der jeweils 3 Leberproben durch Dr. Heitzmann erfolgte vornehmlich vergleichend in bezug auf ihren Gehalt an Hämosiderin, Fett und Glykogen, um auf anatomische Unterlagen für Stoffwechselstörungen zu fahnden (vgl. unten S. 351 ff.).

Sie ergab folgende Befunde:

Tafel 5.

	Tier 64	Tier 63	Tier 62
a) Vor der Vergiftung	mäßig Fett Hämosiderin + Glykogen +	wenig Fett Hämosiderin — Glykogen +	wenig Fett Hämosiderin — Glykogen +
b) 1 Tag nach d. Vergiftung	etwas mehr Fett Hämosiderin + Glykogen +	wenig Fett Hämosiderin — Glykogen +	wenig Fett Hämosiderin — Glykogen +
c) Nach der Sektion	mehr Fett Hämosiderin + Glykogen +	wenig Fett Hämosiderin — Glykogen +	Fett Hämosiderin — Glykogen ?

Die bei den meisten Katzen beobachtete mehr oder minder ausgesprochene Hämosiderose der Leber steht also in keinem Zusammenhange mit der Chlorpikrinvergiftung. Auch sonstige, auf Störungen des Fett- und Kohlehydratstoffwechsels in der Leber zurückzuführende Veränderungen, die mit der Chlorpikrinvergiftung im Zusammenhang stehen konnten, waren nicht nachzuweisen.

3 weitere Tiere wurden (durch Ext) zusammen mit etwa 5500 ccm Chlorpikrin vergiftet und nach verschiedenen Zeiten getötet; die Sektion der Lungen ergab bei

Katze 65 (von 2,3 kg) nach 6 Stunden: dunkle Fleckung auf rosa Grunde, Ödem und Emphysem.

Katze 66 (von 3,5 kg) nach 24 Stunden: starke Vergrößerung, typische hellrosa-bläuliche Fleckung, reichlich Ödem und Emphysem.

Katze 67 (von 2,5 kg) nach 6 Tagen: normalen Befund.

Der Einatmung von Chlorpikrindosen, die in der Nähe der tödlichen Minimaldosen liegen, folgt also ein der Phosgenvergiftung ähnlicher Ablauf von akuten Entzündungserscheinungen auf der Lunge, außerdem aber auch eine anatomisch nachweisbare Schädigung von wertvollen Zellelementen ganz entsprechend den Befunden bei rasch tödlicher Vergiftung durch hohe Dosen. Doch ist es bemerkenswert, daß diese Schädigungen eine besonders hohe Gefahr für das Leben der Tiere nicht zu bilden scheinen, wenn nur die durch das Lungenödem drohende Gefahr überwunden wird; sonst würden die vergifteten Tiere 62—64 kaum eine zweite Laparotomie binnen 4 Tagen überstanden haben. Offensichtlich sind diese Zellschädigungen auch recht leicht und vollständig reversibel (vgl. Tafel 4).

Aus der Berechnung über die durch Inhalation und die subcutan tödliche Minimaldosis (vgl. oben S. 327) darf man ableiten, daß irreversible, für sich allein tödliche Zellschädigungen erst bei solchen Dosen zu erwarten sind, die auch schon durch ihre Lokalwirkung auf die Lungen gefährlich sind. Nicht zu leugnen ist allerdings die Möglichkeit, daß nach Überstehen einer schweren Lungenerkrankung infolge Chlorpikrininhalation in manchen Fällen durch die in anderen Organen gesetzten Schädigungen der Heilungsablauf gestört und verzögert, ja auch einmal ein Spättod verschuldet wird.

Einer besonderen Erörterung wert ist wohl auch der zwar geringe, aber unverkennbare Unterschied der Lungenerkrankung nach Phosgen und Chlorpikrin. Man darf davon ausgehen, daß die tödliche Grenzdosis quantitativ als etwas Gleichwertiges zu setzen ist. Vergleicht man demzufolge den Vergiftungsverlauf nach etwa 1500 *ct* Phosgen mit dem nach fünffach höheren Chlorpikrindosen, so ist vor allem bemerkenswert, daß das für das Phosgen so sehr charakteristische Latenzstadium vor der Ansammlung größerer Mengen von Ödemflüssigkeit beim Chlorpikrin kaum in Erscheinung tritt. Sowohl die Sektionsbefunde, wie auch die klinische Beobachtung, die bei einer Erfahrung an vielen Dutzenden von Versuchstieren nicht mehr trügerisch sein kann, lehren übereinstimmend, daß im Laufe der ersten und zweiten Stunde nach einer eben tödlichen oder untertödlichen Vergiftung sich bereits beträchtliche Mengen Ödemflüssigkeit in der Lunge ansammeln.

Fragt man nach dem Grunde dieser Differenz, so liegt es nahe, die aus dem Unterschied des chemischen Verhaltens notwendig folgenden Verschiedenheiten verantwortlich zu machen. Mögen es nun nervöse Elemente oder die Zellen der Capillarwand selbst sein, oder — was vielleicht am wahrscheinlichsten ist — beide, die durch die Berührung mit dem Gift eine Funktionsänderung erleiden, immer wird sich die Einwirkung einer gegebenen, etwa durch einen Atemzug herangebrachten Phosgenmenge auf einen sehr kurzen Zeitabschnitt beschränken, weil die Substanz selbst wie auch die daraus entstehende Säure rasch verschwindet, während das Chlorpikrin längere Zeit am Orte verharrt und einwirkt, bis es schließlich durch Diffusion und Spülung, zum Teil auch durch langsame Zersetzung, entfernt wird. Es würde also der Reizeffekt annähernd gleichen Grades das eine Mal mehr durch Reizstöße, das andere Mal mehr durch kontinuierliche Reizung erfolgen; man kennt bei mechanischen und elektrischen Reizen gerade auch am Capillargebiet[1]) die Bedeutung des Zeitfaktors für den Reizerfolg. Vielleicht hängt auch die etwas stärker ausgeprägte Neigung zu Blutaustritten bei der Chlorpikrinvergiftung mit diesem Faktor zusammen.

Ein zweiter unverkennbarer Unterschied liegt in der viel stärkeren Einwirkung, die das Chlorpikrin gegenüber Phosgen auf die sensiblen Nerven ausübt — wohlgemerkt bei gleichem Grad der gesamten reaktiven Gewebsveränderung. Bei einer $^1/_4$- bis $^1/_2$stündigen Inhalationsdauer erregen die tödlichen Grenzkonzentrationen des Phosgens kaum noch eine unangenehme Reizempfindung, die des Chlorpikrins dagegen eine sehr beträchtliche. Das reflektorisch ausgelöste Verhalten der vergifteten Tiere ist dementsprechend abweichend. Vielleicht ist auch eine beschleunigte Reaktion des lokalen Kreislaufs zu diesen Reflexen zu rechnen.

Drittens mag in Frage kommen, daß das Chlorpikrin bei gleicher Intensität der allgemeinen Zellwirkung relativ stärker unmittelbar auf die Elemente der Blutcapillaren wirkt, wofür mancherlei Anzeichen sprechen. (Vgl. unten S. 360.)

B. Atmung und Kreislauf.

Die anatomisch erkennbaren Organschädigungen bei der Vergiftung durch mäßige Chlorpikrindosen führen zu der Frage, wieweit auch bei dieser Vergiftungsform noch unmittelbare Giftwirkungen an den wichtigsten Funktionen nachzuweisen sind. Blutdruckversuche an einigen unverletzten Tieren unter Anwendung des Verfahrens von Gärtner und W. Trendelenburg[2]) zeigten genau wie bei der Phosgenvergiftung eine bald einsetzende und langsam zunehmende Senkung des Druckes. Weitere Aufklärung wurde in zwei Reihen von Versuchen gesucht, die nach den bereits geschilderten Methoden (vgl. oben S. 302 und 319) zur Registrierung der Atmung und des Blutdrucks, sowie der Herztätigkeit am isolierten Herzlungenkreislauf vorgenommen wurden.

1. Blutdruckversuche.

Die Dosierung schwankte dabei zwischen der tödlichen Grenzdosis und etwa der Hälfte der im vorigen Abschnitt besprochenen Dosierung. Die Vagi blieben stets intakt.

[1]) Vgl. z. B. Ebbecke, Arch. f. d. ges. Physiol. 169, 1917. S. 1.

[2]) Vgl. Laqueur-Magnus. Zeitschr. f. d. ges. experim. Med., dieser Band, S. 158.

Als eine Art Kontrollversuch möge zunächst ein mißglückter Vergiftungsversuch (Nr. 72) angeführt werden, der die Unschädlichkeit der Versuchsanordnung an sich für die Tiere auch bei langer Versuchsdauer dartut.

Katze 72 von 1,7 kg wird mit Tonometer (für Carotisdruck), Gasuhr und Mareyschem Tambour (für die Atmung) verbunden. Aus dem in den Einatmungsweg nebengeschalteten, bei 17° Zimmertemperatur gehaltenen Chlorpikringefäß gerieten bald nach Beginn der Registrierung irrtümlicherweise Spuren in die Atemluft, die heftige Erregung des Tieres verursachten; in der Folgezeit traten etwa eine Stunde lang in regelmäßigen Abständen Anfälle von heftiger, stark beschleunigter und vertiefter Atmung auf, ohne sonstige motorische Unruhe des Tieres. Später wurden diese Anfälle seltener. Das Tier blieb noch längere Zeit, im ganzen drei Stunden, aufgebunden; danach wurde die Registrierapparatur entfernt, die Wunden durch Naht versorgt und das Tier befreit. Es verhielt sich vollkommen normal, zeigte insonderheit auch keine Spur von Dyspnöe, ebensowenig am folgenden Tage. — (Das Chlorpikringefäß hatte bis 16 Minuten nach Beginn der Registrierung 58 mg abgenommen; nachdem es aber außerhalb der Versuchsapparatur verschlossen eine weitere Stunde ruhig im Zimmer gestanden hatte, war ein erneuter Gewichtsverlust von 30 mg festzustellen.)

Die Ausmessung der geschriebenen Kurven lieferte folgende Zahlen:

Zeit Min.	Blutdruck mm Hg	Pulsfrequenz pro Minute	Atemfrequenz pro Minute	Atemgröße ccm pro Minute	Atemtiefe (berechnet) ccm
0	134	171	21	350	17
11	130—150	180	102	3420	35
23 1/2	142	196	48	—	—
54	114	222	28	740	26
82	114	234	30	750	25
97	106	216	26	510	20
123 1/2	114	222	22	830	38
160	134	204	—	810	—

Die beiden folgenden Versuche 73 und 74 zeigten einen sehr charakteristischen Verlauf und seien daher ausführlich wiedergegeben:

Katze 73, ziemlich jung, von 1,85 kg Gewicht, wird an die Registrierapparatur angeschlossen. Die Atmung erfolgt im allgemeinen durch die an der Trachealkanüle angebrachte Öffnung, die nur zeitweilig zwecks Registrierung der Atmung geschlossen wird. Das Chlorpikringefäß verlor (bei 14° Zimmertemperatur) während des Versuchs 89 mg; das Maximum des eingeatmeten Chlorpikrins betrug also 48 mg pro kg.

Zeit (Minuten)		Blutdruck mm Hg	Pulsfrequenz pro Min.	Atemfrequenz pro Min.	Atemgröße ccm pro Min.	Atemtiefe (berechnet) ccm
0	Registrierung des Blutdrucks beginnt; Atemloch offen					
1	Atemloch geschlossen					
3		146	163	22	490	22
4	Atemloch geöffnet					
8	Atemloch geschlossen					

Versuch 73. (Fortsetzung).

Zeit (Minuten)		Blutdruck mm Hg	Pulsfrequenz pro Min.	Atemfrequenz pro Min.	Atemgröße ccm pro Min.	Atemtiefe (berechnet) ccm
9	Chlorpikrin eingeschaltet; starke Unruhe, heftige Erregung, dazwischen vorübergehende Arretierung der Atmung	schwankend	212	ca. 70	ca. 1000	
$10^{1}/_{2}$	Chlorpikrin ausgeschaltet	ca. 130	259	unzählbar	ca. 3000	
13		115	168	35	640	18
$14^{1}/_{2}$	Atemloch geöffnet					
20	Öfters starke Unruhe	105		60		
24	Atemloch geschlossen					
25	Atemloch geöffnet					
29	Starke Dyspnöe, eigentümliches Flattern der Bauchmuskulatur in der Inspirationsphase					
31	Atemloch verschlossen					
32		107	189	54	1750	32
$32^{1}/_{2}$	Atemloch geöffnet					
37—$39^{1}/_{2}$	Atemloch verschlossen; Luftröhre frei von Schaum, kein Röcheln					
43	Dyspnöe nimmt zu					
$47^{1}/_{2}$-$49^{1}/_{2}$	Atemloch verschlossen					
51	Atemloch geschlossen; Blutdruck sinkend, Unruhe, Kot- und Harnentleerung	110 90	132	27		
$52^{1}/_{2}$	Heftige Krämpfe der gesamten Körpermuskulatur; Blutdruck fällt steil ab					
53	Herzstillstand					

Das Tier überlebte also die Vergiftung 43 Minuten. Die sofort angeschlossene Sektion ergab:

Schlaffes Herz; im Innern wie in den großen Gefäßen flüssiges Blut. Stark vergrößerte Lungen von 62 g Gewicht (33 g pro kg) mit dem für Ödem typischen gefleckten Aussehen und reichlichem Abfluß farbloser Flüssigkeit von der Schnittfläche; außerdem finden sich jedoch in allen Lungenlappen einzelne blutigrote Flecke, die auch beim Abdrücken der Flüssigkeit ihre Farbe bewahren (Infarzierung).

Katze 74 von 2,1 kg wird genau wie die vorige hergerichtet. Das Chlorpikringefäß wurde unmittelbar vor und nach der Einschaltung in den Einatmungsweg des Tieres gewogen, der Verlust betrug 58,4 mg, also 28 mg pro kg. (Vgl. Abb. 11a—d.)

A
B
C
D
E

Chlorpikrinatmung (28 mg pro kg)

Normalkurve
Zeit: 4—5 Min.
(bezogen auf die B l u t d r u c k kurve)

10 Min. 18 Min. 14 Min.

A Blutdruck; *B* Tonometerabszisse; *C* Sekunden; *D* Atmungsgasuhr; *E* Atemexkursionen

Abb. 11 a. (Verkleinerung $^3/_4$). Versuch 74. Abb. 11 b. (Verkleinerung $^3/_4$.)

Zeit: 32 Min. 143 Min. 144 Min. 173 Min. 174 Min.

(Bezogen auf die Blutdruckkurve.) Die Atemschreibung war nur zeitweilig eingeschaltet.

A Blutdruck; *B* Tonometerabscisse; *C* Zeit: Sekunden; *D* Atmungsgasuhr; *E* Atemexcursionen.

Abb. 11 c. (Verkleinerung $^3/_4$.) Versuch 74. Abb. 11 d. (Verkleinerung $^3/_4$.)

Zeit Min.		Blutdruck mm Hg	Pulsfrequenz pro Min.	Atemfrequenz pro Min.	Atemgröße ccm pro Min.	Atemtiefe (berechnet) ccm
0	Registrierung beginnt; Tier ist ziemlich unruhig					
10		142	246	36		
11	Chlorpikrin 18 Sek. lang eingeschaltet .	142	264	168	2590	15
$11^1/_2$	Blutdruck schwankt mit sinkender Tendenz; Atmung steht mehrfach 5—10 Sekunden lang still		111			
$14^1/_2$	Blutdruck dauernd schwankend	etwa 100	162	48	620	13
20	Blutdruck sinkt unter Schwankungen dauernd langsam weiter					
33	Dyspnoische Atmung, Nasenflügelatmen	60	96	66	820	12
44		70	102			
62	Mundschleimhaut scheint cyanotischen Schimmer zu haben	106	168	54	1030	19
97	Kopf des Tieres vorsichtig etwas gelockert: es versucht, sich loszureißen und zu beißen, ist also völlig bei Bewußtsein. Mundschleimhaut stark cyanotisch, fast violett gefärbt	116	214	60	940	16
144		114	180	42	1050	25
183		110	168	38	990	26
184	Registrierapparate entfernt					

Darauf wurden die Wunden vernäht und das Tier losgebunden. Es lief sofort davon, wenn auch mit etwas steifen Gliedmaßen, da es nicht weniger als $3^3/_4$ Stunden auf dem Brett aufgebunden gewesen war. Nach kurzer Zeit setzte es sich jedoch mit röchelnder Atmung und starkem Flankenschlagen nieder; die Schleimhäute hatten blaß-violette Färbung; doch war das Interesse des Tieres an seiner Umgebung lebhaft und offenbar nicht beeinträchtigt. Erst eine halbe Stunde später war bei anhaltender schwerer Dyspnöe völlige Apathie eingetreten; dieser Zustand hielt während einer Beobachtungszeit bis zu $8^1/_2$ Stunden nach der Vergiftung an. In der folgenden Nacht starb das Tier. Die Sektion wies große, das Herz stark überlagernde, typisch fleckig ödematöse und emphysematöse Lungen mit einem Gewicht von 57 g (= 27 g pro kg) auf.

In zwei weiteren Versuchen (75 und 76) wurde bei wesentlich geringerer Dosierung (8—9 mg pro kg) übereinstimmend ohne wesentliche Beeinträchtigung des Kreislaufs und ohne Entwicklung von Lungenödem der Eintritt des Todes im Laufe der auf die Vergiftung folgenden Nacht beobachtet. Vielleicht muß man dabei an die allgemeine resorptive Giftigkeit des Chlorpikrins denken, die besonders zur Geltung kam, weil die Widerstandskraft der Tiere durch das Aufbinden und die Operation bei langer Versuchsdauer vermindert war. (Versuch 76 war mehrfach durch Gerinnselbildung gestört, so daß die Möglichkeit einer Schädigung des Tiers durch eingeflossenes Citrat-Oxalat nicht auszuschließen ist.) Im Versuch 75 war wenigstens das klinische Symptom der Dyspnöe wie auch eine langsam fortschreitende geringe Blutdrucksenkung wahrzunehmen. In beiden Versuchen trat die auch schon bei Versuch 72 beobachtete periodische Atemerregung auf.

Die wichtigsten Daten dieser Versuche waren (vgl. auch Abb. 12 und 13):

Versuch 75 (Abb. 12a—d): Katze von 1,7 kg; Verlust des Chlorpikringefäßes während 10 Sekunden dauernder Inhalation: 16 mg.

Zeit Min.		Blutdruck mm Hg	Pulsfrequenz pro Min.	Atemfrequenz pro Min.	Atemgröße ccm pro Min.	Atemtiefe (berechnet) ccm
2		158	144	20—30	1020	34—51
$13^1/_2$	Chlorpikrinatmung					
$14^1/_2$		164	126	126	1860	14
25		158	138	60	1070	17
60		138	156	36	790	22
102		128	174	37	940	25
134		113	150	47	1150	22
177	Dyspnöe	102	114	45		
219		110	114	39		
253	Dyspnöe beträchtlich	104	108	40	910	23
260	Tier losgebunden; starke Dyspnöe, Seitenlage					

Sektion: Lungen frei von Ödem, Flecken oder Herden; etwas derber als gewöhnlich. Gewicht 33 g (= 19 g pro kg).

Blutdruck

Tonometerabszisse

Sekunden

Atmungsgasuhr

Atemexcursionen

Zeit: 13 Min, Chlorpikrinatmung (9 mg pro kg) a

b 102 Min.

c 242 Min.

d 255 Min.

Abb. 12. Versuch 75 (Originalgröße).

22*

A Sekunden; *B* Atmungsgasuhr; *C* Atemexcursionen.

Periodische Atemerregungen im Anfang der Vergiftung. Blutdruck blieb dauernd konstant, daher zwecks Raumersparnis nicht reproduziert.

Abb. 13. Versuch 76. (Verkleinerung $^4/_5$.)

A Herzplethysmogramm; *B* Arterieller Druck (Kapillardruck und Zeit genau wie auf Kurve 14 b, S. 342, daher fortgelassen).
Erste Chlorpikrinvergiftung von $12^1/_2$—15 Min.

Abb. 14 a. Versuch 77. (Verkleinerung $^1/_2$.)

Versuch 76 (Abb. 13a—c): Kräftige, frisch gefangene Katze von 2,45 kg. Verlust des Chlorpikringefäßes während 20 Sekunden dauernder Inhalation 19 mg.

Zeit Min.		Blutdruck mm Hg	Pulsfrequenz pro Min.	Atemfrequenz pro Min.	Atemgröße ccm pro Min.	Atemtiefe (berechnet) ccm
4		153	210	57	900	16
16	Chlorpikrinatmung					
17		140	186	132	3130	24
60		155	204	51		
75		147	186	34		
116		147	186	30	1160	39

Sektion: Lunge völlig normal an Form, Farbe und Konsistenz; Gewicht 26 g (= 10,6 g pro kg).

Die in den Versuchen 72—76 regelmäßig beobachtete Erregung der Atemfunktion, die sich augenblicklich mit Beginn der Chlorpikrinatmung einstellt, ist wohl vorwiegend reflektorisch bedingt; sonst könnte sie nicht bei Spuren des Giftes so erheblich (Versuch 72) und andererseits bei rasch tötenden Dosen, aber Ausschaltung der Vagi (Versuch 35) so geringfügig sein. Auch das Auftreten in Anfällen erklärt sich durch ihre reflektorische Natur; es ist wohl nicht anders aufzufassen wie die Hustenanfälle, die ein Mensch nach einmaliger rasch vorübergehender Reizung der Luftwege noch mehr oder minder lange Zeit danach in Zwischenräumen bekommt.

Freilich ist nicht zu verkennen, daß in mehreren der Versuche mit intravenöser und subcutaner Injektion von Chlorpikrin (siehe oben besonders Vers. 12, 13, 15, 20—23, S. 296 ff.) sich ebenfalls Anfälle von Atembeschleunigung zeigten, die auf einen zentralen Angriffspunkt deuteten; aber auch bei dieser Vergiftungsform sind ja Reflexe von der regelmäßig geschädigten Lunge aus nicht ausgeschlossen.

Am Blutdruck sind ebenfalls gelegentlich reflektorisch bedingte kurze Anstiege zu bemerken, die gewöhnlich mit Abwehrbewegungen und allgemeiner Unruhe der Skelettmuskulatur vereint sind. Schwieriger zu beurteilen sind die Senkungen des Blutdrucks, die zuweilen vorübergehend, zuweilen dauernd fortschreitend eintreten. Denn auf der einen Seite haben die Ergebnisse höher dosierter Versuche eine unmittelbare Giftwirkung auf das Herz erschließen lassen, auf der anderen Seite lehren Versuche mit Phosgen, dem eine solche Herzwirkung nicht zugesprochen werden kann, daß auch ohne diese völlig gleichartige Blutdrucksenkungen die Folge der Giftwirkung in den Lungen sein können[1]). Bemerkenswert ist in dieser Hinsicht auch die vorübergehende Blutdrucksenkung im Versuch 72, wo nur sehr kleine Mengen Chlorpikrin inhaliert wurden.

[1]) Vgl. Laqueur-Magnus, dieser Band S. 157 ff., sowie unten S. 350 f.

Zunächst ist die Frage der Klärung wert, ob bei den zur Besprechung stehenden mäßigen Chlorpikrindosen die unmittelbare Herzwirkung noch nachweisbar ist. Diesem Zweck dienten.

2. Versuche am isolierten Herz-Lungen-Kreislauf.

Versuch 77 (Abb. 14a—e und 15): Katze von 3 kg wurde nach Injektion des Extraktes von 20 Blutegelköpfen unter Benutzung des Blutes von zwei weiteren Katzen und des Extraktes von nochmals 20 Blutegelköpfen nach Starling präpariert. Das Herz arbeitete sehr gut. Zur Vergiftung diente ein mit Chlorpikrin beschickter Kaliapparat, der in einem Wasserbad von 60—70° stand, und den ein Nebenstrom der Inspirationsluft passieren mußte; durch Einschaltung einer Waschflasche mit Wasser in den „Normalweg" war dafür gesorgt, daß die Einatmungsluft während des ganzen Versuchs in genau gleicher Menge und mit gleichem Druck in die Trachea eintrat.

Es wurden nacheinander mit einem Abstand von 13 Minuten 2 Vergiftungen von $2^1/_2$ und 5 Minuten Dauer ausgeführt. Die Wägung des Chlorpikringefäßes nach der ersten Vergiftung mißglückte infolge Eintritts von Wasser in das Gefäß; während der zweiten Vergiftung betrug der Gewichtsverlust 0,365 g, wovon ein (kleiner) Bruchteil Wasser gewesen sein mag. Diese Höchstmenge war verteilt auf 5 Minuten, also auf 37,5 Liter Luft (vgl. oben S. 320); sie entsprach demnach einem c von 10000 und einem ct von 50 000[1]); die wirklich eingeatmete Menge darf auf allerhöchstens 70 mg pro Kilogramm, wahrscheinlich erheblich weniger, veranschlagt werden (vgl. oben S. 320).

Zeit: 20 Min. 26 Min.
Abb. 14 b und c. Versuch 77. (Verkleinerung $^1/_2$.)
Zwischen beiden Kurvenstücken wurde der „Kapillardruck" von 36 auf 52 mm Hg erhöht.

Zeit: 28 Min. 29 Min. 32 Min. 33 Min.
Zweite Chlorpikrinvergiftung von 28—33 Minuten. (Kapillardruck und Zeit genau wie auf Kurve 14 c; Kurve zwischen Minute 30 und $31^2/_3$ verlief unverändert weiter, daher beides ausgelassen).
Abb. 14 d. (Verkleinerung $^1/_2$.) Versuch 77. Abb. 14 e. (Verkleinerung $^1/_2$.)

1) Vgl. Flury, dieser Band S. 9.

In die gleiche Größenordnung ist wohl die Dosis bei der erstmaligen Vergiftung zu setzen.

Als Folge der Vergiftung trat das erstemal eine unverkennbare Herzwirkung ein, insofern sich wenige Augenblicke nach Zuleitung des Giftes die Kurve des Herzplethysmogramms hob, das Herz sich also dilatierte; die Reaktion war die gleiche wie in den Versuchen 42 und 43 auf höhere Dosen, nur deutlich abgeschwächt; während und nach der Dilatation arbeitete allerdings das Herz unverändert weiter, zeigte also im Gegensatz zu jenen Versuchen keine sonstige Schädigung, auch ging die Dilatation bald wieder zum Teil zurück (vgl. Abb. 14a). — Nach der zweiten Vergiftung erfolgte keine deutliche Reaktion des Herzens (vgl. Abb. 14d und e.) (Das ganz allmähliche Ansteigen des Plethysmogramms war auch ohne Vergiftung fast konstant zu beobachten und war bedingt durch Ansammlung von etwas seröser, zuweilen auch blutiger Flüssigkeit in der Herzkapsel). Aus der Abweichung bei der zweiten Vergiftung darf wohl geschlossen werden, daß man sich mit den verwendeten Dosen in der Nähe der Grenzdosis für diese direkte Herzwirkung befand.

Deutlich war dagegen bei beiden Vergiftungen eine Wirkung auf die Pulsfrequenz ausgesprochen. (Vgl. die Zahlentabelle auf S. 344 und Abb. 15).

Abb. 15. Plethysmogramm und Pulsfrequenz (gestrichelt) im Versuch 77. Zwischen den Pfeilen: Vergiftung mit Chlorpikrin.

Bei der Sektion quoll aus der Trachealkanüle in reichlichen Mengen eine klare, blutfreie, seröse Flüssigkeit, die aufgefangen und zu 58 ccm gemessen wurde; danach wogen die Lungen noch 75 g. Unter Zurechnung der ausgeflossenen Ödemflüssigkeit ergibt sich das Lungengewicht am Ende des Versuches als 41 g pro Kilogramm; die Lungen wiesen die typische gefleckte Zeichnung auf. Diese enorme Ödembildung ist nicht ohne weiteres quantitativ gleich zu beurteilen, wie wenn sie am intakten Tiere eingetreten wäre; denn die Versuchsanordnung an sich schafft eine Prädisposition für Lungenödem.

Der Versuch lehrt immerhin, daß die unmittelbare Herzwirkung des Chlorpikrins bereits rasch reversibel wird und sogar vermißt werden kann bei Dosen, die wegen ihrer Lokalwirkung in den Lungen noch als lebensgefährlich angesehen werden müssen.

Im folgenden Versuch wurde ein Vergleich von Phosgen mit Chlorpikrin an ein und demselben Herzen angestrebt; doch war die Art der Dosierung für ein bündiges Urteil nicht ausreichend. Daher sind die Daten nur abgekürzt verzeichnet.

Die Ausmessung der Kurven des Versuchs 77 ergab folgende Zahlen:

Zeit Min.		Puls-frequenz pro Min.	Arterieller Druck mm Hg	Druck auf der Capillarstrecke mm Hg	Mittlere Höhe des Plethysmogramms über d. Abscissenachse mm
$3^{1}/_{2}$		210	43	51	12
6		186	41	46	15
9					$22^{1}/_{2}$
11					24
$12^{1}/_{2}$	Chlorpikrinatmung beginnt	189	43	42	25
$13^{1}/_{2}$		180	44	42	$29^{1}/_{2}$
15	Chlorpikrinatmung endet				31
16		180	40	41	31
18					30
20		162			29
$23^{1}/_{2}$	Capillardruck erhöht				
24			58	56	$32^{1}/_{2}$
26		160	57	54	33
28	Chlorpikrinatmung beginnt	162	60	55	$33^{1}/_{2}$
30		156	55	51	35
$31^{1}/_{2}$		150	55	50	36
33	Chlorpikrinatmung endet				
$33^{1}/_{2}$		144	53	49	$36^{1}/_{2}$
36					37
40	Blut dunkel	135	50	46	
45	Ödem in der Luftröhre	150	44	41	
46	Atmung abgestellt				

Abb. 16. Plethysmogramm und Pulsfrequenz (gestrichelt) im Versuch 78. Zwischen den Pfeilen: Vergiftung mit Phosgen (Ph.) oder Chlorpikrin (Chl.).

Versuch 78 (Abb. 16): Katze 2,2 kg; Blut von zwei weiteren Katzen, Extrakt von 30 Blutegeln; 0,2 mg Adrenalinsalz zum venösen Blut. Vergiftung I: Flasche von 3,6 Liter mit 2 ccm Phosgengas gefüllt, 2 Minuten eingeschaltet; II: Flasche von 0,33 Liter Inhalt mit 3 Tropfen Chlorpikrin auf Bimsstein beschickt, 6 Minuten; III: Dieselbe Flasche mit 25 Tropfen Chlorpikrin, 9 Minuten lang (stets Zimmertemperatur). Nur bei der letzten Vergiftung war im Beginn ein eben merklicher Einfluß auf die Herzfunktion an einer steileren Ausbuchtung des Plethysmogramms nach oben erkennbar. (Der Herzplethysmograph wurde zeitweilig undicht und mußte in seiner Lage etwas verändert werden; daher sind nicht alle Zahlen unmittelbar miteinander vergleichbar, sondern nur die zwischen zwei Strichen vereinten.) — Vgl. Abb. 16.

Zeit Min.		Puls-frequenz pro Min.	Arterieller Druck mm Hg	Druck auf der Capillarstrecke mm Hg	Mittlere Höhe des Plethysmogramms über d. Abscissenachse mm
0		195	75	62	9
3½		180	86	75	14½
4	Phosgenatmung beginnt				15
5½		175	85	74	18
6	Phosgenatmung endet				18
9		165	84	74	
13		180	79	73	25
15		175	79	73	28
16	Chlorpikrinatmung beginnt				29
17					30½
18		160	77	72	+ 1½
19					+ 3½
20		175	77	72	— 1½
21					— ½
22	Chlorpikrinatmung endet				+ ½
22½		170	75	68	+ 1½
26		160	74	68	+ 4½
28	Chlorpikrinatmung beginnt				6
28½					8½
30		150	65	60	8½
32		145			8
35		150	63	57	8
37	Chlorpikrinatmung endet	140	62	56	8

Der Versuch wurde bei kräftigem und regelmäßigem Herzschlag abgebrochen; der arterielle Druck von mehr als 60 mm Hg bis zum Ende der zweiten Chlorpikrininhalation beweist ja zur Genüge, daß eine in Betracht kommende akute Herzschädigung trotz dreimaliger Vergiftung ausgeblieben war. Die Lunge war deutlich ödematös und wog 48 g (= 22 g pro kg).

An dem Ergebnis dieses Versuchs ist bemerkenswert, daß bei der zweiten Chlorpikrinzufuhr im Anfang der Inhalation sich eine unverkennbare, wenn auch geringe Herzdehnung einstellte, deren Entwicklung kaum eine Minute dauerte, während die weitere Inhalation vollkommen ohne irgendeine Störung vor sich ging. Für die Beurteilung dieser Erscheinung ist die Frage wichtig, ob in dieser kurzen Zeit vielleicht die Hauptmenge des vorgelegten Chlorpikrins bereits inhaliert sein konnte. Unter der Annahme einer raschen Verdampfung der Substanz wäre das in der Tat der Fall (vgl. oben S. 321).

Aber auch ohne diese Annahme folgt aus der Berechnung nach Gildemeisters Formel, daß die in den ersten Sekunden aus der Flasche getriebene Luft den vorhandenen Dampf nahezu ganz mit sich fortnahm, später nur den entsprechend der Verdampfungsgeschwindigkeit neugebildeten. Infolgedessen dürfte auch dann wenigstens die Konzentration anfangs wesentlich höher gewesen sein als späterhin.

Nimmt man völlige Verdampfung des vorgelegten Giftes an, so können auch die verwendeten Dosen in gröbster Annäherung geschätzt werden; sie würden bei der ersten Chlorpikrininhalation um 10, bei der zweiten um 100 mg pro Kilogramm liegen (mit einer Fehlerbreite von 100 und mehr Prozent besonders nach oben).

Die angewandte Phosgenmenge betrug 2 ccm in 3,6 Liter, wovon die Hälfte als adsorbiert und zerstört betrachtet werden kann. Nach Gildemeister wäre $a = 3600$, $b = 125$, also $b/a = 1/_{29}$ (vgl. oben S. 321). Demnach würden nach 29 Sekunden 63, nach 2 Minuten 98% des Phosgens ausgetrieben sein. Die ganze vorhandene Menge, d. h. 1 ccm, kam also in den Inspirationsstrom von 15 Litern in 2 Minuten; daraus würde sich ein ct-Produkt von 580 ergeben. Berücksichtigt man jedoch den Umstand, daß die Lungen nicht normal atmeten (etwa 0,5 Liter pro Kilogramm und Minute), sondern schätzungsweise etwa das $2^1/_2$-fache an Luft erhielten (vgl. oben S. 320), so muß der ct-Wert zum Vergleich mit anderen Versuchen auf etwa 1500 geschätzt werden[1]).

3. *Phosgenversuche.*

Von Interesse ist es, daß in Versuch 79 auch mit 10 mal höheren Phosgendosen, als im Versuch 78 angewandt wurden (also rund 15000 ct), keine irgend bemerkbare direkte Änderung der Herzfunktion erzielt wurde; er sei daher, auch als Ergänzung des bei Laqueur und Magnus[2]) beschriebenen Parallelversuchs, in Kürze wiedergegeben.

Versuch 79 (Abb. 17): Katze 2,1 kg; unter Benutzung des Blutes von zwei weiteren Katzen und des Extraktes von 32 Blutegeln nach Starling präpariert; Herz anfänglich schlecht, arbeitet nach Adrenalingabe gut. Lungen beginnen schon während Normalperiode ödematös zu werden. Vergiftung: 20 ccm Phosgengas in 3,6 Liter-Flasche $2^1/_2$ Minuten eingeschaltet. Versuch weiterhin durch Gerinnselbildung im künstlichen Kreislauf gestört. „Capillardruck" mehrmals absichtlich erniedrigt. Trotzdem schlägt das Herz nach Unterbrechung des Versuchs in der Leiche noch kräftig. Lungengewicht 28 g pro Kilogramm.

Zeit Min.		Pulsfrequenz pro Min.	Arterieller Druck mm Hg	Capillardruck mm Hg	Mittlere Höhe des Plethysmogramms über d. Abscissenachse mm
0		201	88	78	
$4^1/_2$		192	82	76	
12					$7^1/_2$
12	Phosgenatmung beginnt	192	85	77	8
$14^1/_2$		186	83	74	$11^1/_2$
15	Phosgenatmung endet				$12^1/_2$
16	Blut in Arterie venös	186	81	74	14
21	Starkes Ödem	189	77	72	
27	Schlechter Durchfluß, Capillardruck gesenkt	186	50	46	
36	Durchfluß stockt, Capillardr. gesenkt	162	21	20	
40	Versuch abgebrochen				

[1]) Der Versuch findet sich mit dieser Dosis erwähnt bei Laqueur und Magnus, Zeitschr. f. d. ges. experim. Med., dieser Band S. 154.

[2]) Dieser Band S. 154.

Die Versuche 80—83 waren Blutdruckversuche mit Atemregistrierung. Je zwei von ihnen gehören nach der Dosierung zusammen: alle Tiere atmeten 5 Minuten lang aus einer Flasche von $5^1/_2$ Liter Inhalt, in die für die erste Gruppe jeweils 10, für die zweite nur 1 ccm Phosgengas gefüllt war. Daraus folgen die ct-Produkte von rund 12000 und 1200 für jede Gruppe.

Man darf die Hälfte des Phosgens als notwendigen Verlust einsetzen. Von dem Rest wird bei Annahme von etwa 15 ccm pro Sekunde Atemleistung der Katzen — was im Durchschnitt aus den gemessenen Werten folgt — nach Gildemeisters Formel etwa die Hälfte binnen 5 Minuten aus der Flasche herausgesogen ($a = 5500$, $b = 15$, $t = 300$, also $\frac{b \cdot t}{a} = 0{,}8$). 2,5 ccm Phosgengas oder 11 mg auf 4,5 Liter gibt ein c von rund 2400 während 5 Minuten.

Abb. 17. Plethysmogramm und Pulsfrequenz (gestrichelt) im Versuch 79. Zwischen den Pfeilen: Vergiftung mit Phosgen.

Die Versuche lehren im ganzen nichts Neues gegenüber den Ermittelungen von Laqueur und Magnus; doch liefern sie bei übereinstimmender Versuchsanordnung Material zum Vergleich mit den Erscheinungen bei Chlorpikrinvergiftung und zu deren Beurteilung.

Sie verliefen folgendermaßen:

Versuch 80 (Abb. 18a—b): Katze 2,3 kg; 10 ccm Phosgen.

Zeit Min.		Blutdruck mm Hg	Pulsfrequenz pro Min.	Atemfrequenz pro Min.	Atemgröße ccm pro Min.	Atemtiefe (berechnet) ccm
$5^1/_2$	Linker Vagus durchschnitten					
$9^1/_2$	Rechter Vagus durchschnitten					
$10^1/_2$		188	240	21	700	33
$14^1/_2$		176	234	22	970	44
15	Phosgenatmung beginnt					
17		186	222	25	1370	55
20	Phosgenatmung endet					
21		160		13	1740	134
28	Starkes Nasenflügelatmen	137		14	890	63
30—39	Unruhe, Blutdruck schwankt	ca. 190				
34	Schaum aus der Trachea					
35	Blutdruck sinkt schnell ab, Blut asphyktisch					
38	Atemstillstand					

Sektion: Stark ödematöse, blutreiche Lunge; 24 g pro Kilogramm.

A
B
C
D
E

Zeit: 15 Min. Phosgenatmung beginnt. — 20 Min. Phosgenatmung endet. — $24^1/_2$ Min. — 26 Min. — 29 Min.

A Blutdruck; *B* Tonometerabscisse; *C* Sekunden; *D* Atmungsgasuhr; *E* Atemexcursionen.

Abb. 18 a. (Verkleinerung $^2/_3$.) Versuch 80. (Vagi durchschnitten.) Abb. 18 b. (Verkleinerung $^2/_3$.)

Blutdruck
Tonometerabscisse
Sekunden
Atmungsuhr
Atemexcursionen

a
b
c

Zeit: 15 Min.
Phosgenatmung beginnt.
(Gerinnselbildung.)
28 Min.
35 Min.
66 Min.

Abb. 19. Versuch 81. (Verkleinerung $^2/_3$.)

Versuch 81 (Abb. 19a—c): Katze 2,0 kg; 10 ccm Phosgen.

Zeit Min.		Blutdruck mm Hg	Pulsfrequenz pro Minute	Atemfrequenz pro Minute	Atemgröße ccm pro Min.	Atemtiefe (berechnet) ccm
$14^1/_2$		179	240	66	765	12
15	Phosgenatmung beginnt; sehr kleine Atmung, fast Atemstillstand	179				
$15^1/_2$	Blutdruck sinkend		231	96	260	2
18		143		96	890	9
20	Phosgenatmung endet		215			
26		135		72	990	14
41		129	228	84	1130	14
53		126	216	84	1330	16
56						
66	Atmung periodisch beschleunigt	120	216	105	1580	16
77		100				
92	Starke Dyspnoe, viel Unruhe		84			
98	Cornealreflexe am Erlöschen .	98	120	60	610	10
105	Schaum in der Trachea, Vagi durchschnitten	154	168	10	400	40
112	Atemstillstand					

Sektion: Ödematöse Lunge; Gewicht 31,5 g pro Kilogramm.

Versuch 82: Katze 2,3 kg; 1 ccm Phosgen.

Zeit Min.		Blutdruck mm Hg	Atemfrequenz pro Minute	Atemgröße ccm pro Min.	Atemtiefe (be rechnet) ccm
10	Tier sehr erregt, atmet heftig	134	54	3160	59
$10^1/_2$	Phosgenatmung beginnt	134	>100	ca. 2000	
$12^1/_2$		112	38	170	4
$15^1/_2$	Phosgenatmung endet				
$24^1/_2$		94	87	1010	12
48	Linker Vagus durchschnitten				
51		118	86	1530	18
$53^1/_2$	Rechter Vagus durchschnitten				
55	Reichlich Schaum in der Trachea aufsteigend	160			
74		126	15	900	60
93	Atmung stockt, Trachealkanüle durch Ödemflüssigkeit verstopft				

Sektion: Starkes, fleckiges Lungenödem; Lungengewicht 31 g pro Kilogramm.

Betrachtet man diese Versuche 80—83 summarisch und hält sie neben die entsprechenden Chlorpikrinversuche 73—76, so findet man weitgehende Übereinstimmung: bei beiden Gruppen Störungen der

Versuch 83: Katze 2,6 kg; 1 ccm Phosgen.

Zeit Min.		Blutdruck mm Hg	Atemfrequenz pro Min.	Atemgröße ccm pro Min.	Atemtiefe (berechnet) ccm
18	Tier öfters erregt	150	47	1160	25
21	Linker Vagus durchschnitten				
$22^1/_2$	Rechter Vagus durchschnitten				
23		162			
33		153	22	sehr wechselnd	
$36^1/_2$	Phosgenatmung beginnt				
38		148	21	650	31
$41^1/_2$	Phosgenatmung endet				
42		153			
60		130	23	1040	45
80		115			
94		96			
109	Keine Dyspnöe	94	17	wechselnd	
120		74	17	530	31
145		66			
173		82			
203	1 mg Strychninnitr. subcutan	70	16		
208		80	31		
215		88			
222	Tod im Tetanus				

Sektion: Lunge blutreich, doch kaum ödematös; Gewicht 21 g pro Kilogramm.

Atmung in Gestalt periodisch wechselnder Erregungen und Hemmungen, bei beiden die frühzeitig bemerkbare Tendenz zur Blutdrucksenkung, der jedoch etwa eintretende Asphyxie entgegenwirken kann. Nimmt man dazu die Tatsache, daß am Herzlungenpräparat nur ein geringfügiger, für die wesentliche Leistung des Herzens gleichgültiger Einfluß mäßiger Chlorpikrindosen festzustellen war, so führt beides übereinstimmend zu dem Schluß, daß die Kreislaufstörungen, vornehmlich die Blutdrucksenkung, bei solchen Dosen nicht von einer unmittelbaren, resorptiven Wirkung des Giftes herrühren, sondern in gleicher Weise wie beim Phosgen von einer lokalen Wirkung auf die Lungen abhängen[1]). Daß gelegentlich, besonders bei Dosen oberhalb der tödlichen Grenze, an kranken Herzen u. dergl. auch resorptive Wirkungen akzessorisch beteiligt sein können, soll damit nicht ausgeschlossen werden.

C. Stoffwechsel

(nach gemeinsam mit Gg. Soika ausgeführten Versuchen).

Die bisher geschilderten Befunde führten zu dem Ergebnis, daß bei Vergiftungen mit relativ geringen, wenn auch noch tödlichen Chlor-

[1]) Vgl. dazu Laqueur-Magnus, dieser Band S. 161 ff.

pikrindosen histologisch nachweisbare Schädigungen innerer Organe, darunter des Herzens, gesetzt wurden, die sich jedoch nicht in besonderen Funktionsstörungen am Kreislauf bemerkbar machten. Es blieb jedoch noch zu fragen, ob Störungen der chemischen Körperfunktionen als Ausdruck jener histologischen Veränderungen aufzuweisen wären.

Die Frage wurde in Stoffwechselversuchen beantwortet, die an 2 weiblichen Hunden während Hungerperioden vorgenommen wurden. Dem Hunger waren Fütterungsperioden vorausgegangen, in denen täglich zu bestimmter Stunde die gleiche, reichlich bemessene Menge gekochten Pferdefleisches als einzige Nahrung neben Wasser gereicht wurde. In der Versuchsperiode wurde der Harn täglich kurz vor der Wägung nachmittags $^1/_2$6 Uhr durch Katheterisieren abgegrenzt und der Tagesharn zur Analyse auf ein rundes Volumen gebracht; der spärlich abgesetzte Hungerkot wurde vernachlässigt. Analysiert wurde auf Stickstoff, Phosphor und Kreatinin.

Die Vergiftungen erfolgten in der 8 cbm-Kammer, und zwar im Versuch 84 (Lotte) zu Beginn des 4. Hungertages, im Versuch 85 zweimal, nämlich zu Beginn des 4. und des 8. Hungertages; die Dosen der beiden ersten Vergiftungen waren dabei so klein, daß keine ernstere Erkrankung auftrat (1600 und 4500 ct), nur das letzte Mal stellte sich nach 12 500 ct ein bedrohlicher Zustand ein.

Die analytischen Methoden waren die gebräuchlichen: Stickstoff nach Kjeldahl, Kreatinin nach Folin[1]) unter Verwendung eines Kolorimeters nach Autenrieth und Königsberger[2]) und eines zugehörigen, von der Firma Hellige in Freiburg geeicht gelieferten Vergleichskeiles. (Vor der Bestimmung wurde der Harn zwecks Überführung von Kreatin in Kreatinin mit dem 10. Teil seines Volumens an 25 proz. Salzsäure 3 Stunden am Rückflußkühler gekocht.) Phosphor wurde zum Teil nach Neumann[3]) bestimmt unter Berücksichtigung einiger kleiner Verbesserungen[4]); zum andern Teil wurden die Analysen nach dem Verfahren ausgeführt, das v. Lorenz[5]) angegeben hat: Nach der Veraschung des Materials mit Schwefel-Salpetersäure wird in bestimmter Weise mit Ammonmolybdat gefällt, der Niederschlag im Goochtiegel gesammelt, nach bestimmten Regeln gewaschen, getrocknet und schließlich gewogen. Das gefundene Gewicht gibt durch Multiplikation mit dem Faktor 0,03295 den Wert der Phosphorsäure (P_2O_5).

Versuch 84.

Zu dem Versuch diente die Hündin Lotte, die uns bereits aus früheren Stoffwechselversuchen[6]) gut bekannt war. Das Tier war am 1. XI. 1917 leicht mit Dichloräthylsulfid vergiftet worden, hatte noch bis zum 8. XI. gehungert und wog dann noch 5,90 kg (gegen 7,6 kg am Anfang der Hungerperiode). Darauf erhielt

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chemie **41**, 222. 1904.
[2]) Münch. med. Wochenschr. 1910. S. 998.
[3]) Zeitschr. f. physiol. Chemie **37**, 115. 1903; **43**, 32. 1905.
[4]) Vgl. W. Heubner, Biochem. Zeitschr. **64**, 393. 1914.
[5]) Die landwirtschaftl. Versuchsstationen **55**, 183. 1901.
[6]) Vgl. Flury, Zeitschr. f. d. ges. experim. Med., dieser Band S. 451.

Tafel 6. Versuch 84, Hündin Lotte.

Versuchstag	Der Harn wurde aufgefüllt auf ccm	N Angewandt ccm	N Verbraucht $^{n}/_{1}$-H_2SO_4 ccm	N Gefunden g	P_2O_5 Angewandt ccm	P_2O_5 Verbraucht $^{n}/_{2}$-NaOH ccm	P_2O_5 Gefunden g	Kreatinin Vom salzs. Harn ccm	Kreatinin Verdünnt auf ccm	Kreatinin Autenrieth-Koll Teilstr. (Mittelzahl)	Kreatinin pro 1000 ccm Kreatinin mg
1.	1000	20	20,69	0,290	10	11,81	0,0154	5	1000	52,1	4,9
11. XII. 17		20	20,66	0,290							
2.	1000	20	18,99	0,266	10	11,81	0,0154	5	1000	49,6	5,2
			18,97	0,266							
3.	500	20	38,82	0,544	10	19,95	0,0260	5	1000	12,1	9,8
		20	38,14	0,534							
4.	500	20	11,75	0,165	20	18,86	0,0245	10	1000	43,0	6,0
		20	11,32	0,158				1	200	63,3	3,5
5.	500	10	4,50	0,063	10	9,61	0,0125	10	1000	42,8	6,1
		10	4,51	0,063				5	1000	64,3	3,4
6.	500	10	4,47	0,063	10	15,05	0,0195	5	500	44,3	5,8
		10	4,18	0,059							
7.	200	10	5,90	0,083	10	14,09	0,0183	5	500	5,5	10,6
		10	5,69	0,080				3,64	1000	50,2	5,1
8.	200	10	6,13	0,086	10	12,68	0,0165	5	1000	32,6	7,2
		10	6,18	0,087							
9.	200	10	9,31	0,130	10	15,82	0,0206	3	1000	54,5	4,6
		10	9,38	0,131							
10.	200	10	9,76	0,137	10	19,05	0,0248	5	1000	20,8	7,8
		10	9,68	0,136							
11.	1000	50	10,48	0,147	20	7,60	0,0098	5	500	58,5	4,1
		50	10,96	0,154							

es bei gutem Befinden einen Monat lang reichlich gemischte Kost, wodurch sich das Gewicht schon bis zum 14. XI. auf 7,2 kg und bis zum 9. XII. auf 7,55 kg hob. Von diesem Termin an kam das Tier wieder auf rationierte Nahrung, nämlich 300 g Pferdefleisch, mit dem es sich auf das Gewicht von 7,2 kg einstellte. Am 13. XII. begann eine neue Hungerperiode, die nach dreitägiger Dauer das Gewicht auf 6,75 kg brachte; dabei war aber trotz einer gewissen Magerkeit des Tierchens sein Allgemeinbefinden durchaus normal; es verhielt sich sehr munter und zutraulich; die nähere Untersuchung (am 16. XII.) zeigte auch keinerlei lokalen Reizzustand an Auge und Nase mehr, die Schleimhäute waren blaß und ohne abnormes Sekret; nur weiße Hornhautflecken beiderseits erinnerten noch an die überstandene Vergiftung. Die Stickstoffausscheidung in den Hungertagen zeigte Werte, die nur sehr wenig von den früheren Normalwerten abwichen (3,1 gegen 2,9 bzw. 2,7 g), während sie in der ersten Zeit nach der früheren Vergiftung wesentlich höher gewesen waren (5,4 g).

Am 16. XII. $5^1/_2$ Uhr nachmittags wurde das Tier $15^1/_4$ Minuten lang in der 8 cbm-Gaskammer mit 1,0 ccm Chlorpikrin in ätherischer Lösung vergiftet.

Daraus berechnet sich die geschätzte Dosis zu 1600 ct. Während der Vergiftung war Schnauzenlecken, Augenblinzeln, Niesen und Unruhe mit Fluchtversuchen zu bemerken. Am folgenden Tag war das Tier völlig munter; die Nasenschleimhaut blaß, nicht geschwollen, ohne abnormes Sekret; dagegen bestanden noch leichte Augensymptome: Blinzeln, sowie ein kleines gelbliches Sekrettröpfchen im linken Augenwinkel. Um 9 Uhr vormittags (am 17. XII.) wurden dünnbreiige Massen entleert, die sofort sorgfältig und ohne Beimischung von Harn gesammelt werden konnten. In der Nacht vom 17. zum 18. XII. setzte das Tier nochmals dünnbreiigen Kot ab, der wiederum quantitativ gesammelt wurde. Sonst zeigte es von da ab keinen irgendwie abnormen Befund mehr, bis am 21. XII. $5^1/_2$ Uhr mit beginnender Fütterung der Versuch abgebrochen wurde.

Tafel 7. Versuch 84, Hündin Lotte.

Analysen des Kotes.

Absetzung des Kotes		Gewicht, frisch	Lösung der Gesamtasche	N			P_2O_5		
Datum	Vers.-Tag	g	ccm	Angewandt ccm	Verbr. n/1 H_2SO_4 ccm	Gefunden N g	Angewandt ccm	Verbr. n/2 NaOH ccm	Gefund. P_2O_5 g
16. XII. 17	6.	wurde fester Kot entleert, der nicht analysiert wurde.							
17. XII. 17	7.	192,0 flüssig	500	50	2,17	0,0304	50	11,18	0,0145
				50	2,27	0,0318			
18. XII. 17	8.	198,6 „	500	50	9,12	0,1280	50	19,00	0,0247
				50	9,00	0,1260			

Die Ergebnisse der im Harn ausgeführten Analysen finden sich auf Tafel 6 und 8 zusammengestellt; die Analysen des Durchfallkotes vom 7. und 8. Versuchstage auf Tafel 7. Tafel 8 zeigt endlich noch den Verlauf der Gewichtskurve sowie die Zahlen für den Wasserhaushalt.

Eine graphische Darstellung des Verlaufs der Ausscheidung von Stickstoff und Kreatinin geben die Kurven Abb. 20 und 21, wobei am 7. und 8. Tage der Stickstoff von Harn und Durchfallkot zusammengerechnet ist. Die Kurven zeigen bei einer sonst gleichmäßigen, dem normalen Hunger entsprechenden Ausscheidung ein Absinken der beiden Werte am ersten Tage nach der Vergiftung; die Senkung beträgt bei Stickstoff etwa 36%, bei Kreatinin ungefähr die Hälfte. Jedoch ist zu bemerken, daß der Kreatininwert etwas unsicher ist, da die eine der beiden Doppelbestimmungen nicht wesentlich unter den Zahlen der Vortage lag.

Nimmt man den Vergiftungstag aus, so beträgt der Kreatininwert im Durchschnitt während der Fütterung 3,0% des Stickstoffs, vom 2.—7. Hungertag 4,3% des Stickstoffs und 0,0018% des ursprünglichen Körpergewichts (in früheren Versuchen an dem gleichen Tier 4,5 und 4,1, sowie 0,0015 und 0,0015%).

Die Phosphorausscheidung läßt keine bemerkenswerte Änderung als Folge der Giftwirkung erkennen; die absoluten Zahlen bewegen sich während des Hungers in denselben Grenzen wie in den früheren Versuchen am gleichen Tier. Die Wasseraufnahme ist in den ersten Tagen nach der Vergiftung ziemlich geringfügig, am 4. und 5. Tage

Tafel 8.

Versuch 84: Hündin Lotte. 8tägige Hungerperiode mit Vergiftung des Tieres am Anfang des 7. Versuchstages mit 1600 ct Chlorpikrin.

Versuchstag	Wasseraufnahme ccm	Fleisch g	Menge des Harns ccm	N g	P_2O_5 g	Kreatinin N g	Körpergewicht am Ende des Versuchstages kg
1.	80	300	?	14,49	1,54	0,40	7,20
2.	100	300	245	13,30	1,54	0,43	7,20
3.	130	300	396	13,46	1,30	0,40	7,10
4.	0	0	100	4,04	0,61	0,13	7,00
5.	100	0	78	3,16	0,63	0,13	6,90
6.	222	0	86	3,04	0,98	0,12	6,75
			Vergiftung				
7.	0	0	24[1])	1,94[2])	0,52[2])	0,10	6,60
8.	100	0	50[1])	3,00[2])	0,58[2])	0,12	6,50
9.	0	0	70	2,61	0,41	0,13	6,40
10.	320	0	94	2,72	0,50	0,13	6,20
11.	320	0	102	3,00	0,49	0,17	6,10

Abb. 20. Stickstoffausscheidung im Versuch 84.

Abb. 21. Kreatininausscheidung im Versuch 84.

viel größer, die Gewichtskurve verläuft jedoch sehr gleichmäßig; die durchschnittliche tägliche Abnahme im Hunger beträgt 0,13 kg, d. h. 1,8% des Ausgangsgewichtes (in früheren Versuchen an dem gleichen Tier 1,5 und 1,3%).

Es zeigt sich hier die gleiche Erscheinung wie sie an dem Tier **Nora** schon einmal beobachtet wurde[3]), daß nach einer leichten Vergiftung mit Dichloräthyl-

[1]) Auch mit dem Kot wurde Wasser verloren.

[2]) Die Zahlen sind für Harn und Kot zusammengefaßt.

[3]) Vgl. Flury. Zeitschr. f. d. ges. experim. Med., dieser Band S. 450.

sulfid der Gewichtsabfall in einer späteren Hungerperiode **größer** ist als in einer vorhergehenden; bei Nora betrug er 2% statt 1,2%.

Versuch 85.

Das Versuchstier **Erna** war ein kleines, schmächtiges, doch sehr lebhaftes Tierchen von etwa 5 kg Gewicht. Es befand sich vor Beginn der Stoffwechsel-

Tafel 9. Versuch 85: Hündin Erna.

Versuchstag	Der Harn wurde aufgefüllt auf	N			P_2O_5				Kreatinin			
		Angewandt	Verbraucht $^n/_1$ H_2SO_4	Gefunden	Angewandt	Verbraucht $^n/_2$ NaOH	Menge des Ammonphosphormolybdat Niederschlg.	Gefunden	Vom salzsauren Harn	Verdünnt auf	Autenrieth-Keil Teilstr. (Mittelzahl)	in 1000 ccm Kreatinin
	ccm	ccm	ccm	g	ccm	ccm	g	g	ccm	ccm		mg
1.	1000	10	7,06	0,099	20		0,4958	0,0163	10	500	41,1	6,3
15. I. 1918		10	7,10	0,099								
2.	500	10	15,32	0,214	20		0,7050	0,0232	5	500	42,0	6,2
		10	15,38	0,215	20		0,7342	0,0242				
3.	500	10	15,49	0,218	20		0,9614	0,0316	5	500	47,1	5,5
		10	15,42	0,216	20	27,11		0,0352				
4.	500	10	16,20	0,227			0,7690	0,0253	5	500	35,5	6,9
		10	16,13	0,228								
5.	250	10	9,89	0,138	10		0,3004	0,0090	10	1000	36,3	6,7
		10	10,08	0,141					5	500	29,1	7,7
6.	250	10	9,55	0,134	20		0,7738	0,0254	5	500	6,8	10,4
		10	9,53	0,133					5	1000	42,3	6,1
7.	250	10	7,21	0,101	20		0,9624	0,0317	8	1000	30,6	7,5
		10	7,22	0,101					5	500	22,5	8,5
8.	250	10	5,42	0,076	20		0,8690	0,0286	5	500	45,3	5,7
		10	5,23	0,073					5	500	44,8	5,8
9.	200	10	8,63	0,121	20		0,7254	0,0239	5	1000	52,5	4,8
		10	8,65	0,121					5	500	14,3	9,5
10.	250	10	6,86	0,096	20		0,7986	0,0263	5	1000	57,1	4,3
		10	6,84	0,096								
11.	500	10	3,67	0,051	10	9,38		0,0122	5	1000	73,1	2,3
		10	3,63	0,051					5	500	61,5	3,7
12.	500	10	4,39	0,061	10	12,73		0,0166	5	500	43,5	5,9
		10	4,41	0,062								
13.	500	10	4,41	0,062	10	10,99		0,0143	5	500	34,6	7,1
		10	4,39	0,061								
14.	500	10	3,34	0,045	20	14,35		0,0187	5	500	53,6	4,7
		10	3,36	0,047								
15.	500	10	3,03	0,043	20	12,01		0,0156	5	500	58,1	4,1
		10	3,01	0,042								

periode schon längere Zeit im Laboratorium und hatte täglich 200 g gekochtes Pferdefleisch als Nahrung erhalten, wobei sich das Körpergewicht schon konstant auf 5,1 kg einstellte. Am 15. I. 1918 $5^1/_2$ Uhr nachmittags erfolgte Abgrenzung des Harns, am 18. I. erhielt das Tier zum letztenmal Futter, am 19. I. begann der erste Hungertag. 3 Tage später (22. I. 6 Uhr nachmittags) bei einem Körpergewicht von 4,75 und sonstigem besten Wohlbefinden wurde das Tier in der 8 cbm-Kammer mit 3 ccm Chlorpikrin in ätherischer Lösung 15 Minuten lang vergiftet, also schätzungsweise mit 4500 ct (A). Während und nach der Vergiftung zeigte das Tier eine etwas feuchte Nase, sonst keinerlei Symptome, auch keinen Durchfall, wie er in Versuch 84 beobachtet worden war. Da dieser normale Zustand

Abb. 22. Stickstoffausscheidung im Versuch 85.

Abb. 23. Kreatininausscheidung im Versuch 85.

Tafel 10.

Versuch 85: Hündin Erna. 11 tägige Hungerperiode mit Vergiftung des Tieres am Anfange des 8. Versuchstages mit 4500 ct und nochmaliger Vergiftung am Anfang des 12. Versuchstages mit 12 500 ct Chlorpikrin.

Versuchstag	Wasser ccm	Fleisch g	Menge des Harns ccm	N g	P_2O_5 g	Kreatinin-N g	Körpergewicht am Ende d. Versuchstages kg
1. 15. I. 18	150	200	237	9,91	0,82	0,13	5,10
2.	170	200	165	10,74	0,59	0,13	5,10
3.	130	200	190	10,84	0,84	0,11	5,10
4.	120	200	195	11,38	0,63	0,14	5,10
5.	20	0	84	3,49	0,23	0,08	5,00
6.	25	0	47	3,34	0,32	0,12	4,95
7.	60	0	45	2,53	0,40	0,10	4,75
Vergiftung A.							
8.	45	0	42	1,86	0,36	0,06	4,70
9.	70	0	35	2,42	0,24	0,08	4,55
10.	50	0	52	2,40	0,33	0,09	4,50
11.	15	0	62	2,58	0,60	0,09	4,45
Vergiftung B.							
12.	130	0	56	3,08	0,83	0,12	4,40
13.	50	0	99	3,08	0,72	0,14	4,25
14.	40	0	110	2,35	0,47	0,10	4,10
15.	35	0	57	2,12	0,39	0,08	4,05

Kot wurde nur am 6. Versuchstag in einer Menge von 31 g, fest, abgesetzt; er wurde nicht analysiert.

mehrere Tage unverändert anhielt, auch die leichte Stoffwechselschwankung (vgl. unten) sich rasch wieder ausglich, wurde 4 Tage nach der ersten Vergiftung, am 26. I. 1918, eine zweite Vergiftung mit einer höheren Dosis vorgenommen. Wieder um 6 Uhr abends kam das Tier 12 Minuten in die Gaskammer (8 cbm), in die 10 ccm Chlorpikrin in ätherischer Lösung eingeblasen wurden; ct-Produkt schätzungsweise 12 500 (B). Diesmal äußerte es lebhafte Unruhe, heftiges Augenzwinkern, winselndes Gebell und versuchte zu entfliehen. Sofort nach dem Austritt aus der Kammer war es sehr apathisch, schloß die Augen und würgte mehrmals heftig, ohne etwas zu entleeren; aus der Nase trat dünnes Sekret aus. Der Puls betrug nur 34 pro Minute, die Atmung erfolgte 4—5 mal mit kurzer Inspiration und anschließender langsamer, langanhaltender Exspiration mit gespannter Muskulatur. Wenig später stellten sich leichte Hustenstöße ohne Expektoration ein. Am nächsten Tag war das Befinden merklich gebessert, nach zwei Tagen war es wieder völlig normal; der Puls betrug dann etwa 80 pro Minute, die Atmung 45, um in den folgenden Tagen auf 15—25 herunterzugehen. Das Tier blieb trotz starker Abmagerung andauernd frisch und munter bis zum Abbruch des Versuchs am 31. I. 1918.

Die Ergebnisse der Harnanalysen auf Stickstoff, Phosphorsäure und Kreatinin finden sich auf Tafel 9 und 10, graphische Darstellungen auf den Kurven Abb. 22—24. Sie zeigen eine auffällige Erscheinung in der Fütterungsperiode, nämlich einen sehr niedrigen Kreatininwert, der kaum mehr als 1% des Gesamtstickstoffs entspricht, während sonst $2^1/_2$—3% gefunden wurden. Nach Einsetzen des Hungers stellt sich dagegen das Verhältnis des Kreatininstickstoffs zum Gesamtstickstoff kaum niedriger als die sonst gefundenen Werte von 4,1—4,7%, nämlich auf 3,6% (berechnet aus 3. und 5.—7. Hungertag; der konstante Hungerwert für Stickstoff ist erst am 3. Tage erreicht, während er in anderen Versuchen schon am 2. Tage auf diesen Wert abzufallen pflegte. Am 10. und 11. Hungertag ist das Verhältnis Kreatinin zu Gesamtstickstoff 4,0%).

Bezogen auf Körpergewicht macht der durchschnittliche Kreatinin-Hungerwert 0,0018% aus (in früheren Versuchen an anderen Tieren 0,0015—0,0018%); er liegt also auf normaler Höhe.

Der Vergiftungsversuch A (4500 ct) zeigt in völliger Übereinstimmung mit Versuch 84 (1600 ct) ein Absinken der Stickstoff- und der Kreatininausscheidung in den auf die Vergiftung folgenden 24 Stunden. Die Abnahme beträgt beim Gesamtstickstoff 25%, beim Kreatinin etwa 30%; übrigens ist die Abnahme der Kreatininausscheidung in diesem Versuch durch gut stimmende Doppelanalysen völlig sichergestellt. Die Phosphorsäure läßt auch hier keinen sicheren Ausschlag erkennen, der außerhalb der sonst vorkommenden Schwankungen läge.

Im Vergiftungsversuch B (12 500 ct) findet sich ein abweichendes Verhalten: Stickstoff, Kreatinin und Phosphorsäure werden 2 Tage lang in deutlich vermehrter Menge ausgeschieden. Die Erhebung über

die normalen Durchschnitts-Hungerwerte beträgt beim Stickstoff 24%, beim Kreatinin 45%, bei der Phosphorsäure etwa 100%.

Der Wasserwechsel und der Gewichtsabfall werden am besten periodenweise betrachtet: In der ersten Normal-Hungerperiode vom 5.—7. Versuchstag beträgt die durchschnittliche tägliche Wasseraufnahme 35 g, in der zweiten, auf die Vergiftung A folgenden Periode (8.—11. Tag) 45 g, in der letzten Periode (12.—15. Tag) 64 g. Die Vergiftung B hatte also gesteigertes Wasserbedürfnis zur Folge, wie übrigens die Zahl für den 12. Tag ohne weiteres ergibt. Der durchschnittliche tägliche Wasserverlust (soweit er im Harn erscheint) beträgt in den drei Perioden 23, 3 und 14 g; er ist also im Beginn des Hungers größer als später. In der zweiten Periode zeigt sich die Neigung zur Einsparung von Wasser, was mit der verminderten Stickstoffausscheidung gut übereinstimmt.

Der Gewichtsverlust beträgt für die ganze Zeit vom 5.—15. Hungertag 1,05 kg, also 95 g pro Tag und 1,9% des Anfangsgewichtes. Für die drei Versuchsperioden stellen sich die entsprechenden Werte auf 120, 75 und 100 g, sowie 2,4; 1,5 und 2,0%. Auch hier wieder bestätigt sich die Einsparung von Körpersubstanz in der zweiten Periode (nach der Vergiftung A).

Abb. 24. Phosphorausscheidung im Versuch 85.

Nach dem Ausfall der Versuche 84 und 85 A kann es als feststehend angesehen werden, daß kleine, nicht krankmachende Dosen von Chlorpikrin eine Wirkung auf den Stoffwechsel ausüben, die — am hungernden Tier — dadurch zum Ausdruck kommt, daß vorübergehend die Ausscheidung stickstoffhaltiger Substanzen erheblich absinkt. Dies bedeutet eine Einschränkung des Zerfalls von Körpereiweiß, speziell auch von Muskulatur, wie das Verhalten des Kreatinins erweist. Sie besteht offenbar nur solange, als Chlorpikrin nach seiner Resorption im Körper kreist, was kaum länger als eine Anzahl Stunden der Fall sein dürfte. Die Wirkung ist also die gleiche, wie sie etwa vom Chinin bekannt ist und dürfte wie diese auf einem hemmenden Einfluß gegenüber den hydrolytischen und oxydativen Fermenten beruhen[1]).

[1]) Über die Wirkung des Chlorpikrins auf die Fermente niederer Organismen vgl. G. Bertrand, C. r. de l'acad. des sciences **170**, 1350, 1468; **171**, 137 — zitiert nach Ronas Berichten **3**, 350, 582, 583.

Bei der Beurteilung des Versuchs 85 B ist zu berücksichtigen, daß das Tier deutlich erkrankte. Es litt unter Würg- und Hustenreiz, zeigte krampfhafte und beschleunigte Atmung und allgemeine Depression; wahrscheinlich machte es wenigstens während der zwei ersten Tage nach der Vergiftung eine Lungenerkrankung durch, wie schon aus den Beobachtungen an Katzen bei gleichen Dosen zu schließen ist. In dieser Zeit stieg die Ausscheidung der Stickstoffsubstanzen deutlich an, freilich ohne eine allzugroße Höhe zu erreichen; nur die Phosphorsäure zeigte einen stärkeren Ausschlag. Bemerkenswert ist auch der rasche Rückgang aller Ausscheidungen auf normale Höhe, die bereits am dritten Tage wieder erreicht wurde. Vermutlich war bei diesem Versuch 85 B die direkte Stoffwechselwirkung des Giftes überdeckt durch indirekte Wirkungen, insofern die erzeugte Krankheit ihrerseits den Stoffwechselzerfall steigerte und zwar in erster Linie wohl auch durch Beeinträchtigung des Gaswechsels in der Lunge[1]).

IX. Allgemeine Erörterungen.

A. Charakteristik des Giftes.

Betrachtet man die Gesamtheit der beschriebenen Wirkungen des Chlorpikrins zusammenfassend, so kann man sagen: Die Substanz ist entschieden reaktionsfähig als Oxydationsmittel; doch ist die Reaktion langsam und führt niemals zu so rascher Zerstörung der Substanz, daß sie sich nicht im Körper verbreiten könnte. Sie übt am Orte der Anwendung wie in ferneren Körpergegenden allgemeine Zellwirkungen aus, die sich äußern als exsudative Entzündung, kapillare Blutungen, Eiweißgehalt des Harns, Körnung oder Quellung des Protoplasmas und Chromatinzerfall des Kerns in hochwertigen Parenchymzellen, Stoffwechselstörungen und wahrscheinlich auch als Medianekrose in der Kaninchenaorta. Bei kleinsten Dosen wird die erste Wirkung am allgemeinen Stoffwechsel als eine rasch vorübergehende Verminderung der Abbauprozesse erkennbar. Auch stärkere, histologisch nachweisbare Zellwirkungen sind durch eine gute Reversibilität ausgezeichnet.

Natürlich ist es möglich, daß ein Teil der beobachteten Wirkungen nicht mehr dem Chlorpikrin selbst, sondern Abbauprodukten desselben zukommt; man denke nur an die Schädigung der Leberzellen usw., die man nach Chloroforminhalation zuweilen sieht.

Einige Beobachtungen deuten darauf hin, daß die Elemente der Blutcapillaren für das Gift stärker empfindlich sind als gegen Zellgifte im allgemeinen. Diese Beobachtungen sind: Ödem in den Lungen und an anderen Körperstellen, sowie entzündliches Exsudat in der Bauchhöhle nach intravenöser Injektion, Blutungen an verschiedenen Stellen bei jeder Form der Giftzufuhr, ferner das rasche

[1]) Vgl. dazu die gleichartige Stoffwechselstörung bei Vergiftung mit Perchlorameisensäuremethylester bei Laqueur-Magnus, dieser Band S. 166.

Tempo der Entwicklung des Lungenödems und die Neigung zu Blutungen nach Inhalation, besonders im Vergleich zum Phosgen. Nach Loewe, Noltemeier, Siebert u. a.[1]) besitzen oxydierende Substanzen allgemein eine solche besondere Wirkung auf die Capillargefäße, die stets verknüpft ist mit der Fähigkeit, bei hinreichender Einwirkung Aortennekrose zu erzeugen. Da auch dieser Befund einmal nach Chlorpikrinvergiftung erhoben wurde (Versuch 17), so kann er seinerseits als Argument für die besondere Capillarwirkung des Giftes dienen.

Es ist natürlich niemals ganz leicht, besonders bei intravenöser Zufuhr eines Giftes, allgemeine Zellwirkungen von den Wirkungen auf die zelligen Elemente der Capillarwand abzutrennen. Denn der Unterschied der Giftempfindlichkeit zwischen beiden kann ja stets nur ein quantitativer sein; bei der Wanderung von Gift, z. B. aus der Blutbahn ins Gewebe, kann aber sehr leicht die Giftkonzentration für die Elemente der Capillarwand und für die Parenchymzellen eine verschiedene sein, so daß einfach dadurch ein Unterschied der Wirkungsstärke zu erklären ist. Andererseits sind hinreichend Fälle bekannt — und gewisse Formen der Chlorpikrinvergiftung (Inhalation kleiner, subcutane Injektion großer Dosen) liefern weitere Beispiele dafür —, wo Veränderungen an den Gewebszellen bemerkbar sind, ohne daß die Capillaren betroffen wären; das hängt natürlich mit der Verschiedenheit der beobachteten Funktionen zusammen, die bei den Gewebszellen vorwiegend chemischer, bei der Capillarwand motorischer Art ist. — Eine Komplikation ist es noch, daß schwerere Veränderungen im Gewebe bekanntlich sekundär auch die lokale Zirkulation beeinflussen.

Bei voller Einsicht in diese Sachlage kann man aber doch von einer besonderen, gewissermaßen elektiven Wirkung auf die Capillarelemente sprechen, wenn die Störungen im Capillarkreislauf stärker hervortreten als es bei einer allgemeinen Zellwirkung an sich notwendig und demnach auch bei vielen notorischen Zellgiften (z. B. Phenol) zu beobachten ist. In diesem Sinne scheint Chlorpikrin eine solche Wirkung zu besitzen.

Eine resorptive Wirkung auf nervöse Gebilde, besonders des Zentralnervensystems ist bei der Einverleibung größerer Dosen des Giftes deutlich; sie äußert sich vor allem als heftige Erregung und ist wiederum relativ rasch reversibel. Nur bei subcutaner Injektion mehrfach tödlicher Dosen stellten sich im Laufe eines Tages Zeichen einer depressiven Einwirkung ein, vermutlich als Folge einer langanhaltenden Gegenwart des Giftes an den empfindlichen Elementen, da es von dem subcutanen Depot aus vermöge seiner geringen Löslichkeit nur allmählich in den allgemeinen Saftstrom gelangt.

Die lokalen Wirkungen des Giftes charakterisieren es als starken Reizstoff. Ähnlich wie Nervenzentren werden die sensiblen Nervenenden stark erregt, gleichzeitig sonstige Gewebselemente in den Zustand versetzt, den man „Reizung" nennt und nur schwer exakt gegen die Norm wie gegen den ersten Grad der „Schädigung" abgrenzen kann; die Zirkulation wird am Orte der Reizung reflektorisch und direkt wesentlich verändert, vorwiegend im Sinne einer Gefäßerweiterung und gleichzeitigen Stromverlangsamung.

[1]) A. a. O., vgl. oben S. 298/99.

Reizwirkungen können bekanntlich durch mancherlei Einflüsse physikalischer und chemischer Natur hervorgebracht werden. Bei chemischen Substanzen wieder kennen wir sichere Fälle, wo eine echte chemische Reaktionsfähigkeit, und andere ebenso sichere, wo eine physikalisch-chemische Eigenschaft die Ursache der Reizung ist: Formaldehyd auf der einen Seite, Benzin auf der anderen mögen als Beispiele solcher Grenzfälle genannt sein. Es fragt sich nun, wie das Chlorpikrin unter diesem Gesichtspunkt einzuordnen wäre.

Nach seinen Löslichkeitsverhältnissen und seiner großen Flüchtigkeit kann man sagen, daß es schon mit seinen physikalischen Eigenschaften manches mitbringt, was erfahrungsgemäß einen Stoff zum Reizmittel macht. Außerdem aber besitzt es ja eine merkliche Reaktionsfähigkeit als Oxydationsmittel, so daß es also in zwiefachem Sinne als Reizstoff charakterisiert ist. Nach der in den Lehrbüchern üblichen Einteilung der Reizstoffe wäre es somit der Gruppe des Senföls zuzuordnen.

B. Probleme der Reizgasvergiftung.

Die lokalen und sekundären ferneren Folgen der Inhalation von Chlorpikrin decken sich in weitem Umfang mit denen der Phosgenvergiftung. Dies trifft am schlagendsten bei den kleinsten tödlichen Dosen zu, weil dabei die unmittelbaren resorptiven Wirkungen des Giftes kaum mehr zur Geltung kommen. Die Betrachtung der Lungenerkrankung bietet daher Anhaltspunkte, die am Phosgen gewonnenen Erkenntnisse zu stützen und zu ergänzen.

Zunächst ergibt sich die Folgerung, daß nicht nur säurebildende organische Stoffe, wie Phosgen, Perchlorameisensäureester usf. das charakteristische entzündliche Lungenödem hervorrufen, sondern auch Reizstoffe, die höchstens als Oxydationsmittel mit dem Material lebender Zellen reagieren[1]).

In diesem Zusammenhang ist es interessant, daß nach Untersuchungen von Hugo Schulz[2]) auch Ozoninhalation das gleiche Symptomenbild hervorruft; obwohl seine Tiere im Laufe vieler aufeinanderfolgender Tage wiederholt, also mehr chronisch, der Ozonwirkung ausgesetzt wurden, lassen die von ihm beschriebenen Sektionsbefunde auf das deutlichste frische und ältere Entwicklungsstufen des typischen Krankheitsbildes erkennen. Schon etwas abweichend sind die Befunde, die Bernhard Fischer[3]) nach Einatmung brennender Gase an menschlichen Leichen erhob.

Zweitens ist es recht bedeutsam, daß durch denselben Stoff von den Luftwegen, wie vom Blutwege aus Lungenödem erzeugt werden konnte. Dies macht es wahrscheinlich, daß der Angriffspunkt des Giftes in den Organen des Kreislaufs liegt, um so mehr als bei intravenöser In-

[1]) Vgl. auch Laqueur-Magnus, Zeitschr. f. d. ges. experim. Med., dieser Band S. 107, Anmerkung.

[2]) Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **29**, 364. 1892.

[3]) Frankfurter Zeitschr. f. Pathol. **23**, 11. 1920.

jektion Ödem auch außerhalb der Lungen beobachtet wurde. Bezieht sich dies auf eine Veränderung der Durchlässigkeit der Capillarwand, so hatten Versuche mit höheren Konzentrationen zu der Auffassung geführt, daß auch die Strömung des Blutes stark beeinflußt, im äußersten Falle sogar plötzlich angehalten werden könnte (vgl. oben S. 312); das Zustandekommen dieser Stase läßt sich kaum anders denken als durch stärkste Verengerung der zuführenden Arterien, wie sie Chlorpikrin tatsächlich am isolierten Kaninchenohr hervorruft (vgl. oben S. 296).

In diesem Zusammenhang sei eine eigene Beobachtung mitgeteilt, die als verknüpfendes Glied zwischen den geschilderten Folgen der Einatmung hoher Chlorpikrindosen und den verschiedenen in der Arbeit von Laqueur und Magnus beschriebenen Vergiftungsformen durch Phosgen dienen kann; sie fanden bei diesem Gifte immer nur Säureverätzung oder das typische gefleckte Ödem auf blassem Grunde, zuweilen in derselben Lunge nebeneinander[1]).

Nach Vergiftung einer Katze mit einer hohen (unbestimmten) Konzentration von Perchlorameisensäureester (Perstoff) ging das Tier binnen wenigen Minuten zugrunde und zeigte bei der Sektion eine über und über hochrote, wenig vergrößerte Lunge, die nur ganz wenige und sehr kleine Flecken von Säureverätzung aufwies. Der Verlauf war also etwa dem Chlorpikrinversuch Nr. 33 entsprechend. Es ist wahrscheinlich, daß auch mit Phosgen das gleiche beobachtet werden würde, falls man die Dosis so trifft — was bei hohen Konzentrationen durchaus nicht leicht ist und sich bei Laqueur und Magnus nicht realisiert findet —, daß ohne allzu umfangreiche Säureverätzung doch der Tod binnen einigen Minuten erfolgt. Denn nach unseren recht reichlichen Erfahrungen ist sonst die Perstoffvergiftung der Phosgenvergiftung täuschend ähnlich; sie weist bei geringen Konzentrationen z. B. keineswegs solche zwar geringen, doch für den Erfahrenen erkennbaren quantitativen Abweichungen auf wie die Chlorpikrinvergiftung (vgl. oben S. 332) und bietet bei hohen Konzentrationen gewöhnlich ebenfalls das gleiche Bild — z. B. Säureverätzung neben blassem Ödem —, wie es Laqueur und Magnus beschreiben. Ein Phosgenversuch an Kaninchen, den Ricker[2]) beschreibt, lieferte das Bild ziegelroter Bezirke inmitten der säureverätzten Hauptgebiete der Lungen, also in der Tat prinzipiell das Gleiche wie der geschilderte Perstoffversuch.

Uns scheinen also die Erfahrungen bei der Chlorpikrinvergiftung, mindestens soweit hohe Dosen in Frage kommen, recht gut zu den Anschauungen zu stimmen, die Ricker[3]) entwickelt hat; nach ihm liegt die primäre Störung bei der Phosgenatmung in der lokalen Zirkulation und die übrigen Symptome folgen ausschließlich daraus. Auch Magnus erkennt nach seinen Untersuchungen an der isolierten Lunge die starke Verengerung der Lungengefäße und das daraus folgende Strömungshindernis als „erhebliches Moment" an[4]). Für die geringeren Konzentrationen scheut er sich, die Bedeutung der „Prästase" im Sinne von Ricker anzunehmen, weil er an der isolierten Lunge kein Anzeichen einer veränderten Gefäßfunktion fand und weil er gegen die Übertragung der von Ricker und uns an Bauchgefäßen ermittelten

[1]) Vgl. z. B. diesen Band. S. 102.

[2]) Volkmanns klinische Vorträge. N. F. Innere Med. **13**, Nr. 256/60. S. 732.

[3]) a. a. O. z. B. S. 729, 738, 763 ff.

[4]) Laqueur und Magnus, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med., dieser Band S. 139.

Befunde auf die Lungengefäße Bedenken hat. Es verlohnt sich vielleicht hervorzuheben, daß bei hohen Dosen beide Gefäßgebiete gleichartig reagierten — soweit die verschiedene Methodik „Gleiches" beobachten ließ —, daß an der Funktion der Bauchgefäße eine kontinuierliche Reihe verschiedener Einwirkungsgrade zu verfolgen war, und daß bei dem leichtesten Grade Funktionsänderungen nur sehr allmählich im Laufe längerer Zeit erkennbar wurden, während die Versuche von Magnus nur über die allererste Periode nach der Vergiftung Aufschluß gaben. Da bei der Chlorpikrininhalation die Übergänge zwischen typischer plötzlicher Stase und typischem reinen Ödem näher aneinanderrücken und daher leichter zu überblicken sind, andererseits die Vergiftung durch kleinste tödliche Dosen beim Chlorpikrin und Phosgen so außerordentlich ähnlich ist, so möchten wir der Ansicht von Ricker doch etwas größere Gültigkeit beimessen als es in der Arbeit von Laqueur und Magnus geschehen ist. Dabei verkennen wir jedoch keineswegs, daß außer der Änderung der Blutstromgeschwindigkeit auch unmittelbare Giftwirkungen auf Alveolarzellen und Capillarendothelien bestehen, die zum Teil nachweisbar sind, zum Teil postuliert werden müssen, und daß sich daraus besonders im späteren Verlauf des Krankheitsprozesses sekundäre Folgeerscheinungen am Kreislauf ableiten lassen. Die Vorgänge auf der Lunge schließen ja die ganze Vielfältigkeit und gegenseitige Bedingtheit in sich ein, die wir von dem Begriff der Entzündung her gewohnt sind; ist es doch in der Tat nichts anderes als eine Entzündung stark exsudativen Charakters, was sich im Lungengewebe abspielt, wie es nach Einwirkung eines Reizgases, d. h. einer entzündungserregenden Substanz, nicht anders erwartet werden kann. Interessant ist nicht das Auftreten einer Entzündung, sondern lediglich ihre Lokalisation und ihr besonderer Charakter.

Die Erscheinungsform des Lungenödems kann verschieden sein, je nachdem das Gift vom Bronchialbaum oder vom Blut aus eindringt: während nach der Inhalation von Phosgen, Perstoff, Chlorpikrin in Hunderten von Einzelfällen an Katzen, Hunden und Kaninchen immer nur ein geflecktes Ödem zu beobachten war, insofern auf der Lungenoberfläche wie auf dem Durchschnitt homogene, flüssigkeitsdurchtränkte bläuliche Bezirke mit weißen, emphysematösen abwechselten, fand sich im Sektionsbefund des Versuchs 23 nach subcutaner Chlorpikringabe bei einer sehr großen, schweren, ödemreichen Lunge der ausdrückliche Vermerk „nicht gefleckt, sondern gleichmäßig rosa gefärbt." Leider sind ähnliche Beobachtungen mit gleicher Schärfe sonst nicht verzeichnet, ja im Versuch 15 scheint nach intravenöser Injektion ein widersprechender Befund erhoben zu sein, da die Lungen als „tief dunkelrot, gleichmäßig marmoriert und sulzig glasig" bezeichnet werden. Aus den vorliegenden, für diese Frage zu

spärlichen und ungenauen Protokollen läßt sich also kein endgültiges Urteil gewinnen, ob die eigentümliche und rätselhafte Fleckung der Lungen bei der Wirkung des Giftes vom Blutwege aus regelmäßig oder meistens fehlt.

Die Entscheidung dieser Frage würde zur Aufklärung der Erscheinung beitragen und zu einer sicheren Beurteilung der bereits früher geäußerten Vermutung[1]) führen können, daß physiologisch stets vorhandene, wechselnde Kontraktionszustände der einzelnen Bronchialäste dem inhalierten Gifte an verschiedenen Stellen der Lunge besseren oder schlechteren Zutritt ließen.

Unter der Annahme — die ebenfalls schon geäußert wurde[2]) —, daß auch die Zirkulation in den einzelnen Lungenbezirken wechselweise verschieden ist, wäre auch ein fleckiges Ödem nach intravenöser, relativ kurzdauernder Injektion noch verständlich, während nach subcutaner Injektion die lang dauernde Resorption zu gleichmäßigem Ödem führen müßte, so wie es ja tatsächlich beobachtet wurde.

Stellt man sich vor, daß die bei der ersten Einatmung von Reizgas kontrahierten Bronchien während der ganzen Folgezeit — reflektorisch? — verengt gehalten werden, so wäre neben einer Deutung für das fleckige Ödem auch zugleich eine solche für die Ausbildung des Emphysems in diesen Zwischenbezirken gegeben; denn Verengung der Bronchien ist ja eine sicher bekannte Ursache für mangelhafte Entleerung der Alveolen bei fortdauernder Neufüllung. Andere Erklärungsversuche für das Emphysem sind natürlich möglich, wenn uns auch alle recht große Schwierigkeiten zu bieten scheinen.

Für die ebenfalls noch ungeklärte Frage der Blutdrucksenkung liefern die Chlorpikrinbefunde nach 2 Richtungen hin Material: Einmal zeigte der Versuch 74 einen eklatanten Fall, wo auch beim Tiere eine anfängliche Blutdrucksenkung durch erneuten Anstieg des Druckes abgelöst wurde, sobald dyspnoische Erscheinungen stärker hervortraten; beim Phosgen war dies nur am Menschen beobachtet worden[3]). Zweitens gibt Versuch 72 ein Beispiel dafür, daß eine recht merkliche Blutdrucksenkung von stundenlanger Dauer eintreten kann auf eine so geringe Reizung der Lungen und der zuführenden Wege hin, daß eine eigentliche Erkrankung nicht folgt. Hält man dies mit den Ausführungen von Laqueur und Magnus[4]) zusammen, deren Richtigkeit — soweit darauf geprüft wurde — nur bestätigt werden konnte, so kommt man schwer um die Schlußfolgerung herum, daß der Reizzustand in den Lungen als solcher das blutdrucksenkende Agens liefert; man darf wenigstens als Frage aufwerfen, ob etwa ein gesteigerter Stoffwechsel oder Stoffzerfall in den Lungenzellen dem Blute derartig wirkende Substanzen zumischt.

C. Die Chlorpikrinvergiftung beim Menschen.

Aus allen geschilderten Beobachtungen hatte sich ergeben, daß die Chlorpikrinvergiftung bei relativ kleinen Dosen nahezu restlos übereinstimmt mit der Vergiftung durch entsprechende Dosen Phosgen. So-

[1]) Ricker, a. a. O. S. 736, 741, 748/749; ferner E. Laqueur und de Vries Reilingh. Dtsch. Archiv f. klin. Med. **131**, 319. 1920.

[2]) R. Magnus, siehe bei E. Laqueur und de Vries-Reilingh, a. a. O.

[3]) Vgl. Laqueur-Magnus, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med., dieser Band S. 164.

[4]) Ebenda S. 161 ff.

viel uns bekannt wurde, ist das Gift im Kriege nur als Füllung von Granaten und Fliegerbomben zur Anwendung gekommen, also in einer Form, die zur Vergiftung durch hohe Konzentrationen kaum jemals Anlaß geben kann. Überdies war es dabei oft gemischt mit Kampfstoffen vom Typus des Phosgens (Säurechloriden u. dgl.). Diese Tatsachen erklären es hinreichend, daß ein besonderes Bild der „Chlorpikrinvergiftung" sich bei der ärztlichen Beobachtung der Kampfgaskranken nicht herausgeschält hat. Die Symptome konnten keinen Anlaß zu einer Abtrennung von den übrigen Krankheitsfällen bieten, und über die Natur des vergiftenden Gases waren die Angaben und Ermittelungen fast immer sehr wenig zuverlässig. Charakteristisch sind natürlich die starken Reizsymptome, die besonders an der Augenbindehaut etwas länger bestehende Entzündungen auslösen können.

Zuweilen ist in den Berichten von Frontstellen, an denen Chlorpikrin reichlich Anwendung fand, die Rede von Übelkeit, Erbrechen, Ohnmacht, Benommenheit. Ob aber diese Symptome häufiger waren als bei Phosgenkranken, ist nicht bestimmt zu entnehmen. Auch Nystagmus und Rombergsches Phänomen sollen nicht selten als Symptom der Chlorpikrinvergiftung auftreten.

X. Zusammenfassung.

1. Chlorpikrin oxydiert langsam Jodkalium zu Jod und Hämoglobin zu Methämoglobin.

2. Lokal wirkt es stark reizend.

3. Nach Injektion bewirkt es außerdem Erregung, später auch Lähmung im Zentralnervensystem, Lungenödem und multiple capillare Blutungen.

4. Nach Inhalation hoher Dosen treten auf:
   a) hyperämische Stase im Lungenkreislauf.
   b) Starre der Herzventrikel als höchster, Herzdilatation mit Pulsverlangsamung als geringerer Grad einer funktionellen Herzwirkung.
   c) Degeneration von Parenchymzellen in Leber, Niere und Herz.

5. Nach Inhalation geringer Dosen treten auf:
   a) ein entzündliches Lungenödem fast gleichen Charakters und mit gleichen Folgen wie bei Phosgenvergiftung.
   b) eine vorübergehende Verminderung der Abbauprozesse im Stoffwechsel.

Viele von den in der Arbeit besprochenen Versuchen wurden von uns in den Räumen und mit Instrumenten des Physiologischen Instituts der Tierärztlichen Hochschule zu Berlin ausgeführt. Wir sprechen Herrn Prof. Cremer unseren herzlichsten Dank für sein stets bereitwilliges Entgegenkommen aus.

Desgleichen danken wir Herrn Prof. Franz Müller in Berlin für die freundliche Überlassung des ihm gehörigen Apparates für künstliche Atmung während unserer Versuche.

Über Kampfgasvergiftungen.

VII. Die pharmakologische Wirkung des Dichloräthylsulfids.

(Thiodiglykolchlorid, Gelbkreuzstoff, Senfgas, Yperit, Lost.)

Nach Versuchen zahlreicher Mitarbeiter zusammengestellt von
Ferdinand Flury und **Hermann Wieland.**

Mit 57 Textabbildungen.

(*Eingegangen am 20. September 1920.*)

Inhalt.

Einleitung.

Das Dichloräthylsulfid wurde im Jahre 1886 von Victor Meyer[1]) rein dargestellt. Die bei den chemischen Arbeiten beobachteten eigenartigen Wirkungen dieser Verbindung veranlaßten schon damals eine kurze

[1]) Victor Meyer, Über Thiodiglykolverbindungen. Ber. d. Dtsch. chem. Ges. **19**, 3259. 1886.

pharmakologische Untersuchung dieser Substanz. Sie ist aber mit Ausnahme einer weiteren Prüfung durch Leber[1]) bisher wenig berücksichtigt worden. Erst durch den Krieg ist sie wieder in den Vordergrund des Interesses weiterer Kreise gerückt worden, seitdem sie von beiden kriegführenden Parteien in größerem Umfange als Gaskampfstoff Anwendung gefunden hat. Sie unterscheidet sich nicht nur in ihren chemischen und physikalischen Eigentümlichkeiten, sondern auch in ihrer pharmakologischen Wirkung vielfach von den übrigen, besonders den leichter flüchtigen Kampfgasen. Trotzdem die bisherigen Untersuchungen noch mancherlei Lücken aufweisen, sollen doch ihre Ergebnisse an dieser Stelle veröffentlicht werden, nicht nur wegen des hohen Interesses, das dieser Stoff für den Kliniker und Pathologen hat, sondern auch, weil das Dichloräthylsulfid als Vertreter einer größeren, bisher nur wenig bekannten und kaum noch untersuchten Gruppe von chemischen Verbindungen auch in pharmakologischer Hinsicht eine gewisse Sonderstellung einnimmt und dadurch erhöhte Bedeutung erhält.

Schon lange Zeit vor den Untersuchungen von V. Meyer hatte A. Niemann[2]) im Jahre 1860 das Dichloräthylsulfid, ohne es allerdings zu isolieren, in Händen. Er beschreibt eine durch Einwirkung von Äthylen auf Chlorschwefel (erhalten durch Reaktion von Chlor mit Schwefel) gewonnene Flüssigkeit mit folgenden Worten: „Sie zeigt einen sehr eigentümlichen, unangenehmen, an Meerrettich erinnernden, die Geruchsnerven aufreizenden Geruch." Ferner: „Die charakteristische Eigenschaft dieses Öles ist zugleich eine sehr gefährliche. Sie besteht darin, daß selbst die geringste Spur, die zufällig auf irgendeine Stelle der Haut kommt, anfangs zwar keinen Schmerz hervorruft, nach Verlauf einiger Stunden aber eine Rötung derselben bewirkt und bis zum folgenden Tage eine Brandblase hervorbringt, die sehr lange eitert und außerordentlich schwer heilt, unter Hinterlassung starker Narben, eine Wirkung, welche dieser Körper auf gleiche Weise bei verschiedenen Individuen hervorbrachte. Es ist deshalb auch beim Arbeiten mit demselben große Vorsicht erforderlich."

Gleichzeitig beschäftigte sich auch ein englischer Chemiker mit dieser Verbindung. Guthrie[3]) sagt von der durch Einwirkung von Äthylen auf SCl_2 erhaltenen Verbindung: „Sie riecht stechend und nicht unangenehm, dem Senföl ähnlich; sie schmeckt zusammenziehend und ähnlich wie Meerrettich. Die geringsten Mengen Dampf, welche

[1]) Th. Leber, Die Entstehung der Entzündung und die Wirkung der entzündungserregenden Schädlichkeiten. Leipzig 1891. S. 338.

[2]) A. Niemann, Über die Einwirkung des braunen Chlorschwefels auf Elaylgas. Annalen d. Chemie u. Pharmazie **113**, 288. 1860.

[3]) F. Guthrie, Über einige Derivate der Kohlenwasserstoffe CnHn. Annalen d. Chemie u. Pharmazie **113**, 266. 1860.

sich von ihr verbreiten, greifen die zarteren Teile der Haut, z. B. zwischen den Fingern und um die Augen, an und zerstören die Epidermis. Läßt man sie in flüssigem Zustand auf der Haut verweilen, so bildet sich eine Blase."

Leber, der die Verbindung in den Kreis seiner klassischen Arbeiten über die Entzündung einbezog, berichtet ausführlich über 2 Versuche am Auge (vgl. S. 424, Nr. 104). Er kommt zu dem Schlusse, daß das Dichloräthylsulfid (Thiodiglykolchlorid) zu den eitererzeugenden Entzündungserregern gehört.

Die im folgenden Abschnitt geschilderten Untersuchungen sind während des Krieges ausgeführt worden. Die seitdem in ausländischen Zeitschriften erschienenen Arbeiten über den hier behandelten Gegenstand konnten nicht mehr berücksichtigt werden.

I. Chemische und physikalische Eigenschaften.

Die Darstellung des ω, ω-Dichloräthylsulfid, Thiodiglykolchlorid

$$S\begin{matrix}\diagup CH_2 \cdot CH_2Cl \\ \diagdown CH_2 \cdot CH_2Cl\end{matrix}$$

geht entweder vom Thiodiglykol

$$S\begin{matrix}\diagup CH_2 \cdot CH_2OH \\ \diagdown CH_2 \cdot CH_2OH\end{matrix},$$

das mit Phosphortrichlorid[1]) oder einfacher nach Clarke[2]) mit konzentrierter Salzsäure verestert wird, oder von Äthylen und Schwefeldichlorid SCl_2 aus. Man erhält dabei Dichloräthylsulfid als wasserhelle, leicht bewegliche Flüssigkeit vom Schmelzp. 12° und Siedep. 108—109° bei 15 mm; bei Atmosphärendruck liegt der Siedep. bei 217°.

Die Flüchtigkeit von Dichloräthylsulfid bei Atmosphärendruck beträgt:

bei 14°	345 mg/m³
„ 17°	404 „
„ 18°	422 „
„ 19°	433 „
„ 20,5°	541 „
„ 22°	719 „
„ 39°	2980 „

Dichte: 1,262 (20°), 1,269 (22°).
Viscosität: 2,6 (20°), $H_2O = 1$ (0°).
Oberflächenspannung: 58,1 (15°); ($H_2O = 100$).

[1]) Victor Meyer, Über Thiodiglykolverbindungen. Ber. d. Dtsch. chem. Ges. **19**, 3259. 1886.

[2]) H. Clarke, Th. 4-Alkyl-1 : 4-thiazans. Journ. Chem. Soc. Transact. **101**, 1583. 1912. (Darstellung des Dichlordiäthylsulfids aus Thiodiglykol mit überschüssiger konzentrierter Salzsäure.)

Wie bei den meisten organischen Flüssigkeiten ist die Oberflächenspannung gegen feste Körper (Metalle, Glas, Holz, tierische Gewebe) gering, groß dagegen an den Berührungsflächen mit Wasser. Hand in Hand damit geht die Benetzungsfähigkeit von Dichloräthylsulfid für die genannten Stoffe.

In reinstem Zustande ist Dichloräthylsulfid fast geruchlos. Es ist leicht löslich in Äther, Benzol, Chloroform und anderen organischen Lösungsmitteln, wie Neutralfetten, auch in Alkohol, Glykol und Petroläther, weniger dagegen in flüssigem Paraffin und noch schlechter in höheren Grenzkohlenwasserstoffen. In eiskaltem Wasser löst es sich unter langsamer Zersetzung etwa im Verhältnis 1 : 1000. Sein Teilungskoeffizient zwischen Lipoiden und Wasser ist demnach sicher sehr hoch. Bei Zimmertemperatur zerfällt Dichloräthylsulfid mit Wasser im Überschuß schnell in Thiodiglykol und Salzsäure:

$$S(CH_2 \cdot CH_2Cl)_2 + 2\,H_2O = S(CH_2 \cdot CH_2OH)_2 + 2\,HCl.$$

Diese Reaktion ist die Umkehrung des seiner Darstellung aus Thiodiglykol und Salzsäure zugrunde liegenden Prozesses, zwischen den vier an dieser Reaktion beteiligten Stoffen besteht also ein Gleichgewichtszustand, der je nach dem Vorwiegen eines Reaktionsproduktes bald nach der einen, bald nach der anderen Seite verschoben wird.

Die Verseifungsgeschwindigkeit von Dichloräthylsulfid mit Wasser hängt von dem Verteilungszustand der Substanz in Wasser ab; sie wurde durch Titration der gebildeten Salzsäure und durch die Bestimmung der elektrischen Leitfähigkeit gemessen.

Mit steigender Temperatur nimmt die Verseifungsgeschwindigkeit zu, so daß selbst größere Mengen von Dichloräthylsulfid durch siedendes Wasser oder gesättigten Wasserdampf in wenigen Minuten in ungiftige Produkte übergeführt werden. Mit Wasserdampf jedoch ist Dichloräthylsulfid in geringem Maße unzersetzt flüchtig.

Durch oxydierende Mittel (Permanganat, Wasserstoffsuperoxyd, Salpetersäure, Chlorkalk) wird Dichloräthylsulfid am Schwefel zum entsprechenden Sulfon oder Sulfoxyd oxydiert, durch die beiden letztgenannten Oxydationsmittel wird bei genügender Konzentration das ganze Molekül unter weitgehendem Abbau zerlegt. Chlor und Chloramine führen zur Bildung chlorierter Sulfide und erst sekundär zu Oxydationsprodukten.

Anhangsweise seien noch 3 Verbindungen angeführt, deren Bildung aus Dichloräthylsulfid im Tierkörper durch Hydrolyse bzw. durch Oxydation anzunehmen ist:

1. Thiodiglykol $S\begin{matrix} \diagup CH_2 \cdot CH_2OH \\ \diagdown CH_2 \cdot CH_2OH \end{matrix}$, das Produkt der Hydrolyse

Dickliche, gelbe Flüssigkeit, mit Wasser mischbar.

2. ω-ω-Dichlordiäthylsulfon $(ClCH_2 \cdot CH_2)_2SO_2$ [1]). Entsteht durch kräftige Oxydation von Dichloräthylsulfid, die im Laboratorium mittels H_2O_2 in Eisessiglösung in der Wärme ausgeführt wird. Farblose Krystalle vom Schmelzp. 48° bzw. 52—53°, löslich in organischen Lösungsmitteln. Auch in Wasser ohne Zersetzung löslich, leicht in heißem, schwer in kaltem Wasser (etwa in 100 Teilen).

3. ω-ω-Dichloräthylsulfoxyd $(ClCH_2CH_2)_2 \cdot SO$ erhalten durch Oxydation mit Wasserstoffsuperoxyd in Eisessig, bei 109° schmelzende Krystalle, die sich in organischen Lösungsmitteln leicht, in kaltem Wasser schwer lösen.

II. Pharmakologische Wirkung.

Vorbemerkungen über Versuche mit Dichloräthylsulfid.

Vorsichtsmaßregeln beim Arbeiten.

Das Arbeiten mit Dichloräthylsulfid ist gefährlich. Schon V. Meyer hat, wie er in seiner Veröffentlichung berichtet, das Arbeiten mit dem Stoff u. a. wegen dessen äußerst giftigen Eigenschaften aufgegeben. Die Substanz verrät nicht, wie viele andere flüchtige Gifte, ihre Gegenwart durch auffallenden Geruch oder durch Reizwirkung auf Augen und Schleimhäute, es fehlen also beim Umgang mit diesem Stoffe alle Warnungszeichen. Seine Flüchtigkeit ist zudem so gering, daß sie leicht der Beobachtung entgeht; es genügen aber schon die geringsten Mengen seiner Dämpfe, um ernste Erkrankungen herbeizuführen.

Die Beschreibung, die V. Meyer von dem Geruch des Sulfids gibt, gilt nur für absolut reine Präparate; meistens haftet der Substanz von der Darstellung her ein charakteristischer Geruch nach organischen Schwefelverbindungen an, der mit dem von Senf, Zwiebel, Knoblauch, Meerrettich oder faulem Kohl verglichen wird. Beim Arbeiten in einer solchen Atmosphäre tritt leicht Abstumpfung des Geruchssinnes ein. Bei öfterem Riechen wird der Geruch von den meisten Personen mehr und mehr als widerlich empfunden: dabei scheint allerdings die Überlegung, das Bewußtsein, einen gefährlichen Stoff vor sich zu haben, eine wesentliche Rolle zu spielen.

Auch die Berührung der Haut mit Flüssigkeit ist in hohem Maße gefährlich, da sie fast ebensowenig wie der Dampf zur Wahrnehmung kommt; kleine aufspritzende Tröpfchen verraten sich nicht wie leichtflüchtige Stoffe durch Kältegefühl oder andere Empfindungen. Aus diesem Grunde haben wir die Substanz, wo es möglich war, durch Färbung mit Sudan oder anderen Farbstoffen kenntlich gemacht und dadurch sicher manchen Unfall verhütet.

[1]) Wilhelm Steinkopf, Julius Herold und Joseph Stöhr, Über das Thiodiglykolchlorid und einige Abkömmlinge desselben. Ber. d. Dtsch. chem. Ges. 53, H. 6, S. 1007. 1920.

Besondere Sorgfalt ist natürlich auf die **Vernichtung** aller, auch der kleinsten Giftreste zu legen. Als Zerstörungsmittel eignet sich in erster Linie Chlorkalk, der, um die Heftigkeit der Reaktion zu mildern, mit einem mineralischen Pulver, z. B. Magnesia, vermischt wird; Chlorkalk ist auch ein vorzügliches Mittel zur Zerstörung des Giftes auf der Haut, wenn es sofort angewendet wird. Auch sonst empfiehlt es sich, während des Arbeitens mit diesem Stoff öfters die Hände mit trockenem Chlorkalk abzureiben. Zur Reinigung von Glasgefäßen und dergleichen eignet sich besser konzentrierte Salpetersäure. Metallgegenstände werden durch Auskochen mit verdünnter Sodalösung von anhaftendem Gift befreit[1]).

Trotz der hohen Giftigkeit läßt sich mit dem Stoff ohne Schaden arbeiten, wenn man bei allen Verrichtungen, bei jedem Handgriff, selbst dem unwichtigsten, sich der Eigenart des Stoffes und der damit verbundenen Gefahr dauernd bewußt bleibt; alle Arbeiten, bei denen sich wesentliche Mengen von Dämpfen entwickeln können, müssen natürlich im Freien oder unter dem Abzug vorgenommen werden; diese Regel gilt vor allem auch bei der Zerstörung der Substanz. Bei der Vernichtung durch Chlorkalk oder siedendes Wasser muß mit der Verflüchtigung der Substanz in höherem Maße gerechnet werden. Daß sie trotz der Zersetzlichkeit durch Wasser zu einem kleinen Teil unzersetzt mit Wasserdämpfen flüchtig ist, zeigt folgender Versuch:

Versuch Nr. 1 (362).
(Wieland.)

In einem Fraktionierkolben von 1 Liter Inhalt werden 5 ccm Dichloräthylsulfid mit 400 ccm Leitungswasser zusammengebracht und geschüttelt. Das Ansatzrohr des Kolbens wird in einen luftdicht verschließbaren Glaskasten von $^1/_2$ cbm Inhalt eingeführt und am freien Ende mit einem kleinen, nach oben gerichteten Vorstoß versehen, um das Abtropfen von Kondenswasser zu verhüten. Zur Vermeidung des Siedeverzugs werden Glascapillaren in den Kolben geworfen, dann wird erhitzt. Mit dem Beginn des Siedens werden ein Kaninchen und zwei graue Mäuse in den Gasraum eingebracht. Nach 30 Minuten wird das Sieden unterbrochen und werden die Tiere aus dem Versuchsraum entfernt. Die weitere Beobachtung ergab, daß die mit Wasserdampf übergehenden Mengen hinreichten, um bei allen Tieren typische, später zu beschreibende Krankheitserscheinungen hervorzurufen. Das Kaninchen ist nach 5, eine der Mäuse nach 3 Tagen eingegangen, die andere Maus hat sich langsam wieder erholt.

Zur Methodik.

Herstellung von Lösungen.

Die Anwendung des Dichloräthylsulfids in unverdünntem Zustand kommt bei Tierversuchen im allgemeinen nicht in Frage. Bei der hohen

[1]) In manchen Fällen wird man an die Entfernung des Stoffes durch Lüftung im Freien oder durch Extraktion mit geeigneten organischen Lösungsmitteln denken müssen.

Giftigkeit dürfen nur kleine Mengen verwendet werden, die zur Abmessung hinreichende Verdünnung erfordern; für die intravenöse Einspritzung kommt auch die Anwendung der unverdünnten Substanz als einer in Wasser so gut wie unlöslichen öligen Flüssigkeit nicht in Betracht. Wie bereits oben erwähnt, wird das Dichloräthylsulfid durch Wasser verseift, dabei entstehen, wie folgender Versuch zeigt, praktisch ungiftige Produkte:

Versuch Nr. 2 (265).
(Wieland.)

1 ccm des Sulfids wird mit 500 ccm Leitungswasser energisch geschüttelt; nach einstündigem Stehen wird von dem öligen Bodensatz durch ein Filter abgegossen. Ein Teil des Filtrats, das noch den eigentümlichen Geruch des Sulfids hat, wird auf die mit Schwefelstrontium enthaarte und mit Alkohol und Äther entfettete Rückenhaut einer Katze und auf die Haut des menschlichen Unterarmes aufgeträufelt. In keinem Fall trat auch nur eine Andeutung einer Reizung oder sonstigen Hautveränderung auf.

Ein zweiter Versuch, der sich von dem obigen nur dadurch unterscheidet, daß das Sulfid während 24 Stunden unter häufigem Umschütteln mit Wasser in Berührung gewesen war, hatte dasselbe negative Ergebnis.

Für Einspritzungen ins Gewebe oder in die Bauchhöhle lassen sich ölige Lösungen verwenden; bei Versuchen an der äußeren Haut kommen daneben flüchtige Lösungsmittel, wie Äther, Benzol und Petroläther oder Paraffin, in Betracht.

Soll das Gift in die Blutbahn eingespritzt werden, so wäre zunächst an Emulsionen in Wasser zu denken. Die Oberflächenspannung von Dichloräthylsulfid gegen Wasser ist aber so groß, daß die Emulsion zur Entmischung und dadurch zur Bildung gefäßverstopfender Tröpfchen neigt. Ferner besteht immer die Gefahr, daß sich aus der Emulsion Sulfid an Glas- und Metallteile der Spritze anlegt, die es leichter benetzt als eine wässerige Oberfläche. Schließlich wird stets ein gewisser Teil des Giftes durch Hydrolyse unwirksam.

Eine zweite Möglichkeit zur Herstellung einer für Einspritzung tauglichen Flüssigkeit wäre die Verwendung eines Gemisches aus einer Lösung des Stoffes in einem organischen Lösungsmittel mit Wasser. Die Beimischung eines zweiten, pharmakologisch wirkenden Stoffes hat immer etwas Mißliches; der in solchen Fällen gewöhnlich verwendete Alkohol erschien wegen ungünstiger Lösungsverhältnisse, abgesehen von anderen physikalischen Eigenschaften, als wenig geeignet.

Zur intravenösen Injektion wurde als besonders brauchbares Lösungsmittel das Thiodiglykol gewählt.

Thiodiglykol, $S\begin{matrix}\diagup CH_2 \cdot CH_2 \cdot OH \\ \diagdown CH_2 \cdot CH_2 \cdot OH\end{matrix}$, ist eine dicke, gelbe, kaum flüchtige, mit Wasser in allen Verhältnissen mischbare, dem Glycerin ähnliche Flüssigkeit.

Neben seinen für den Zweck erwünschten physikalischen Eigenschaften lassen auch das Fehlen ausgeprägter pharmakologischer Wirkungen den Stoff als Lösungsmittel geeignet erscheinen. Wie aus den folgenden Versuchen hervorgeht, ist Thiodiglykol nicht ganz ungiftig; die starken und charakteristischen Wirkungen seines Chlorids fehlen ihm aber vollständig.

Versuch Nr. 3 (273).

(Th. A. Maaß.)

Ein Kaninchen von 1900 g erhält 1 ccm einer 10 proz. Lösung von Thiodiglykol in physiologischer Kochsalzlösung (entsprechend 0,52 ccm pro kg Körpergewicht) in die Ohrvene eingespritzt. Während und unmittelbar nach der Injektion heftiges Schreien. Eine halbe Stunde später ist das Tier noch unruhig, frißt aber vorgehaltenes Futter. Das Kaninchen wurde 3 Tage lang beobachtet, war während dieser Zeit stets munter und nahm um 100 g an Gewicht zu.

Versuch Nr. 4 (571).

(Wieland.)

Einem Kaninchen von 1580 g werden 0,3 ccm unverdünntes Thiodiglykol (entsprechend etwa 0,2 ccm pro kg Körpergewicht) in die Ohrvene eingespritzt. Während der Injektion lebhaftes Schreien und Sträuben, unmittelbar danach ist das Tier sehr lebhaft. Während der folgenden Tage waren an dem Kaninchen keinerlei krankhafte Erscheinungen wahrzunehmen, es lebte noch nach 9 Tagen und hatte während dieser Zeit um 80 g zugenommen.

Die Wirkung einer intravenösen Einspritzung des Thiodiglykols auf den Blutdruck lehrt folgender Versuch:

Versuch Nr. 5 (573).

(Wieland.)

Intravenöse Injektion: Kaninchen 2000 g, 3 g Urethan subcutan. Unmittelbar nach langsamer Einspritzung von 0,4 ccm des Glykols in eine Schenkelvene fällt der Blutdruck jäh ab (von 100 auf 36 mm Hg) und erreicht innerhalb der ersten Minute den tiefsten Punkt. Sofort darauf beginnt er anzusteigen und kommt in etwa 5 Minuten wieder auf die ursprüngliche Höhe (96 mm).

Die durch Thiodiglykol herbeigeführte schnell vorübergehende Blutdrucksenkung läßt sich ungezwungen auf reflektorische Wirkungen oder auf mechanische Kreislaufstörungen, etwa durch die stark viscöse Beschaffenheit des Stoffes erklären; wir haben deshalb davon abgesehen, größere Mengen ins Blut einzuspritzen.

Ganz hohe Dosen werden auch nach Einführung in den Magen nicht vertragen, wie folgender Versuch zeigt:

Versuch Nr. 6 (273).

(Th. A. Maaß.)

Einem Kaninchen von 2000 g werden 10 g Thiodiglykol, auf 30 ccm mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt, in den Magen eingeflößt. Das Tier ging innerhalb 24 Stunden zugrunde.

Die Sektion ergab außer einer leichten Hyperämie der Därme keinen auffälligen Befund.

Ganz besonders deutlich zeigt sich die geringe Giftwirkung bei dem als Lösungsmittel für das Gift verwendeten Thiodiglykol in Versuchen an Fischen:

Versuch Nr. 7 mit Thiodiglykol.

Die in Lösungen von 1 : 100 000 bis herab zu 1 : 500 eingesetzten Versuchstiere (Stichlinge und Kaulquappen) überleben ausnahmslos mehrere Tage lang.

Versuch Nr. 8 mit Thiodiglykolchlorid.

Die Fische wurden in frisch bereitete wässerige Lösungen von Dichloräthylsulfid, das in wenigen Tropfen Alkohol gelöst war, eingesetzt. Temperatur: 11° C.

Konzentration	Tier	Bemerkungen
1 : 5 000 000	Gründling Bitterling	Nach 30 Minuten Andeutung von Lähmungserscheinungen, nach 2 Stunden tot.
1 : 10 000 000	Gründling Bitterling	Nach $2^1/_2$ Stunden Lähmungserscheinungen (Rückenlage, Seitenlage, Rollen, Exsudatbildung an den Kiemen); alle Tiere nach 4 Stunden tot.
1 : 15 000 000	Gründling	Lähmungserscheinungen nach 3 Stunden, nach 4 Stunden tot.
	Bitterling	Lähmungserscheinungen nach 1 Stunde, nach 4 Stunden tot.

Eine Beeinflussung der Wirkung des Sulfids durch das gewählte Lösungsmittel (Thiodiglykol) erscheint ausgeschlossen. Chemische Vorgänge zwischen den beiden Substanzen sind nicht denkbar; höchstens käme eine Beeinflussung der hydrolytischen Spaltung des Sulfids in Betracht. Daß die pharmakologische Wirkung keine Beeinträchtigung erfährt, geht aus den angeführten Versuchen hervor.

Versuche mit dampfförmigem Dichloräthylsulfid.

Bei Versuchen über die Wirkung des Dampfes bedienten wir uns in der Regel folgender Methodik:

Versuche im „ruhenden Gasgemisch": Als Versuchsräume dienten luftdichte Gaskammern, deren Wandungen im wesentlichen aus Glas, zum Teil aus Porzellan- und Steingutplättchen bestanden. Ihr Rauminhalt wechselte von 8—40 cbm. Das Sulfid wurde, mit einigen Kubikzentimetern Benzol oder einem anderen geeigneten Lösungsmittel gemischt, durch einen Zerstäuber mittels Druckluft in dem Versuchsraum auf das feinste vernebelt. Durch einen Mischflügel wurde die gleichmäßige Durchmischung des Inhaltes der Kammer gewährleistet.

Wegen des regelmäßig eintretenden Abfalles der Konzentration kommt diese Versuchsanordnung nur für kurzdauernde Versuche in Betracht. Bei längerdauernden Untersuchungen bedienten wir uns der Strömungsversuche:

Hier wurden wesentlich kleinere Gaskammern (von $^1/_3$, $^1/_2$ und 1 cbm Inhalt) verwendet. Durch den Versuchsraum wurden genau dosierte Luftgemische geleitet, die durch geeignete Mischung von reiner Luft mit einem Luftstrom von bekanntem Gehalt an Sulfid hergestellt waren. Zur Messung der Luftströme dienten Rotameter und sogenannte Differentialmanometer, die mit Gasuhr und mit Gasometern geeicht und kontrolliert wurden. Verdünnt man beispielsweise einen bei 20° mit dem Sulfid gesättigten Luftstrom durch Mischen mit reiner Luft auf das 10fache, so erhält man einen Luftstrom, der im Kubikmeter etwa 50 mg Sulfid (im Liter 0,05 mg) enthält.

Die in einigen Fällen verwandte besondere Apparatur wird bei der Wiedergabe der betreffenden Versuche genauer beschrieben werden.

1. Resorptive Wirkungen.

Während schon aus den ältesten Mitteilungen über Dichloräthylsulfid deutlich hervorgeht, daß diese Substanz ungemein heftige lokale Wirkungen auszulösen vermag, ist über die resorptive Giftwirksamkeit bisher so gut wie nichts bekannt. Eine Wirkung im letztgenannten Sinne liegt schon von vornherein im Bereich der Möglichkeit. Läßt schon die starke und tiefgehende lokale Wirkung im Verein mit den Löslichkeitsverhältnissen der Substanz an eine gewisse Resorbierbarkeit denken, so spricht auch andererseits die langsame Zersetzung durch Wasser für einen gewissen Grad von Beständigkeit der Substanz im Blut- und Säftestrom des Organismus. Beim Schütteln mit einem großen Überschuß von Wasser konnte unzersetztes wirksames Gift noch nach einer halben Stunde nachgewiesen werden, also in einer Zeit, die hinreicht, um unverändertes Sulfid bis zu tief im Innern des Körpers befindlichen Organen und Zellen gelangen zu lassen. Andere Versuche (Heubner) sprechen dafür, daß das Gift in einer Mischung mit Blut sogar noch längere Zeit beständig ist als in Berührung mit reinem Wasser. Mischt man frisch entnommenes und defibriniertes Blut von Katzen mit dem Sulfid und spritzt es den gleichen Versuchstieren oder anderen Individuen in die Venen, so lassen sich noch nach etwa einer Stunde deutliche, unter Umständen tödliche Giftwirkungen des Blutgemisches feststellen. Für die Beurteilung der Tatsache kann es zunächst gleichgültig bleiben, ob diese Wirkungen auf unzersetztes Gift oder auf hydrolytische Zerfallsprodukte bzw. auf giftig wirkende Oxydationsprodukte zurückzuführen sind. Wichtig ist die Feststellung, daß sich das Dichloräthylsulfid durch dieses Verhalten in einem wesentlichen Punkt vom Phosgen unterscheidet. Bei letzterem, das von Wasser und Blut momentan zerlegt wird, haben analoge Versuche von Magnus die Ungiftigkeit der Gemische von Phosgen und Blut mit aller Sicherheit erwiesen. Schon in dieser Verschiedenheit müssen wir einen

der Umstände erblicken, die das Dichloräthylsulfid vom Typus der phosgenähnlich wirkenden Substanzen trennt. Wieweit dies der Fall ist, ergibt sich aus den folgenden Abschnitten.

Intravenöse Injektion.

Versuch Nr. 9 (277).

(Th. A. Maaß.)

Ein Kaninchen von 1600 g erhält eine Aufschüttelung von 3 Tropfen des Sulfids in physiologischer Kochsalzlösung (3 Tropfen = 0,076 g, entsprechend ca. 0,05 g pro kg Körpergewicht) in die Jugularvene eingespritzt. Etwa eine Stunde später fällt das bis dahin scheinbar muntere Tier in Seitenlage, es treten klonische Krämpfe, Laufbewegungen und Lähmungserscheinungen auf. Nach etwa 4 Stunden Exitus.

Sektion: Lungen etwas hyperämisch, im Herzen flüssiges, dunkles Blut; Darm enthält viel wässeriges Exsudat; Gefäße der Serosa injiziert. Darmschleimhaut stellenweise gerötet, unter der Dickdarmschleimhaut einige Blutaustritte.

Versuch Nr. 10 (276).

(Th. A. Maaß.)

Ein Kaninchen von 1800 g erhält eine Aufschüttelung von 2 Tropfen Sulfid in 30 ccm physiologischer Kochsalzlösung (2 Tropfen = 0,05 g, entsprechend 0,028 g pro kg Körpergewicht) in die Jugularis eingegossen. Das Tier geht ohne auffällige vorhergehende Krankheitserscheinungen nach 4 Tagen ein.

Sektion: In der Luftröhre rötlicher Schleim. Lunge vergrößert, hyperämisch, zum Teil von größeren Blutungen durchsetzt. Leber schiefergrau verfärbt. Sonstige Organe ohne auffällige Veränderungen.

Eine etwas gleichmäßigere Verteilung des Stoffes wird dadurch gewährleistet, daß man das Gift in Öl löst und mit Hilfe von Gummischleim in Wasser emulgiert. Zur Verwendung kann eine 1 proz. Emulsion kommen, die auf 100 ccm 10 g Olivenöl und 5 g fein gepulvertes arabisches Gummi enthält (S. Loewe).

Auch nach der intravenösen Einspritzung einer derartigen Emulsion erschienen die Tiere in der ersten Stunde im allgemeinen unverändert; es fällt eine leichte Erregung der Atmung auf. Diese steigert sich im Lauf der nächsten Stunden, das Tier atmet häufiger und tiefer unter starker Mitwirkung der Gesichtsmuskulatur. Regelmäßig tritt reichliche Darmentleerung ein. In der zweiten Stunde oder später Krampfanfälle von spastischem Charakter. In der Regel beginnen diese Krampfanfälle damit, daß das Tier in Seitenlage fällt und vergebliche, ungeordnete Bewegungen zur Wiederaufrichtung macht, dazwischen werden tonische Krämpfe beobachtet. Die Krämpfe werden allmählich seltener und weniger energisch; unter Abnahme der Erregbarkeit durch äußeren Reiz tritt nach verschiedenen Zeiten der Tod ein. Ein Kaninchen, das 0,033 g pro kg Körpergewicht erhalten hatte, starb nach 1 Tag, ein anderes mit 0,014 g nach $4^1/_2$ Stunden, während ein drittes mit 0,011 g zwar erkrankte, aber durchkam. Bei geringeren Dosen bleiben

die Tiere, wie einige weitere Versuche gezeigt hatten, am Leben, ohne während der Beobachtungszeit irgendwelche Erscheinungen zu bieten (Versuche von S. Loewe).

Bei der Sektion der eingegangenen Tiere fanden sich: Injektion der Luftröhre, punktförmige und größere Blutungen der Lunge. Im Dünndarm reichlich flüssiger Inhalt.

Im Anschluß daran soll über einige Versuche berichtet werden, bei denen als Lösungsmittel Thiodiglykol verwendet wurde. Genau genommen operiert man auch bei der Einspritzung von solchen Lösungen mit Emulsionen, die aber erst im Blut zustande kommen dadurch, daß dem Dichloräthylsulfid sein Lösungsmittel durch das Blutplasma allmählich entzogen wird. Daß aber in diesem Falle, wo das Sulfid in feinster Verteilung mit einem stark viscösen Emulgens, dem Blut, zusammentrifft und gleichzeitig in lebhaftester Bewegung gehalten wird, es nicht zur Bildung gröberer Tröpfchen kommt, ist einleuchtend. Von Wichtigkeit erscheint es, daß der Verlauf der Vergiftung bei der intravenösen Einspritzung solcher Lösungen ein anderer ist als bei den Emulsionen.

Versuch Nr. 11 (572).

(Wieland.)

Intravenöse Einspritzung von Dichloräthylsulfid, in Thiodiglykol gelöst.

Ein Kaninchen von 1580 g erhält 0,25 ccm einer 20 proz. Lösung des Sulfids in Thiodiglykol in die Ohrvene eingespritzt (0,05 g entsprechend 0,03 g pro kg Körpergewicht). Unmittelbar nach der Injektion normales Verhalten. Eine Viertelstunde später wird die Atmung sehr lebhaft, vertieft und häufiger. Nach $1^1/_2$ Stunden liegt das Kaninchen so, daß der Bauch die Unterlage berührt. Eine Viertelstunde darnach reichliche Kotentleerung, teils geformter, teils dickbreiiger Massen. $5^1/_2$ Stunden nach der Injektion macht das Tier einen kranken, elenden Eindruck. Dünnbreiige Stuhlentleerungen. Während der ganzen Beobachtungszeit keine Andeutung von Krämpfen und dergleichen. Am nächsten Morgen wird das Kaninchen tot aufgefunden.

Versuch Nr. 12 (572).

(Wieland.)

Einem Kaninchen von 1620 g Körpergewicht wurden 0,33 ccm einer 10 proz. Lösung des Dichloräthylsulfids, in Thiodiglykol gelöst, in die Ohrvene gespritzt. Nach 3 Minuten Steigerung der Atemfrequenz (90 pro Minute). Die übrigen Erscheinungen sind ähnlich wie beim vorigen Versuch. Keine Krämpfe. Am folgenden Tag ist das Tier sehr matt, duldet dauernd Seitenlage und entleert wiederholt halbflüssigen Kot. Tod nach 36 Stunden.

Auch bei diesen Versuchen findet man den relativ späten Eintritt der Erscheinungen und schwere Vergiftung; es fehlen aber die auf zentrale Einwirkung des Giftes deutenden Krämpfe und Lähmungserscheinungen. Man könnte daran denken, daß diese Symptome nicht auf spezifische Wirkungen des Giftes, sondern auf Zufälligkeiten, die

mit der Einspritzung von Emulsionen zusammenhängen, zurückzuführen seien, also etwa auf kleine embolische Herde oder lokale Gerinnungen. Dies scheint aber nicht der Fall zu sein, denn auch bei Einatmung sehr hoher Konzentrationen und bei intraperitonealer Einspritzung kommt es zu Krämpfen. Die tödliche Dosis für Kaninchen nach intravenöser Injektion liegt zwischen 7,5 und 10 mg pro kg Körpergewicht, also in derselben Größenordnung wie bei den Versuchen mit Emulsionen. Nach den letztgenannten Versuchen, bei denen die Dosierung etwas weniger genau ist, ergibt sich die intravenös tödliche Dosis für 1 kg Kaninchen zwischen 11 und 14 mg.

Bei den Sektionen beobachtet man übereinstimmend in jedem Fall von stärkerer intravenöser Vergiftung starke Durchblutung von Luftröhre und Lungen, häufig punktförmige oder kleine herdförmige Blutungen in letzterem Organ, im unvollkommen kontrahierten Herzen locker geronnenes Blut; Speckgerinnsel wurde nur in einem Fall, bei spätem Tod nach leichter Vergiftung, gefunden. Starke Durchblutung der Serosagefäße an Magen und Darm tritt bei schwereren Vergiftungen in Erscheinung. Ein nie vermißter Befund ist ein mit reichlicher Exsudation einer schleimigen Flüssigkeit verbundener katarrhalischer Zustand des Darmes, namentlich des Dünndarms.

Beim Hund waren 3 mg pro kg noch nicht letal.

In folgender Tabelle sind die Versuche zur Feststellung der tödlichen Grenzdosis von Dichloräthylsulfid bei der intravenösen Einspritzung einer Lösung in Thiodiglykol zusammengestellt.

Tabelle I.

Intravenöse Injektion bei Kaninchen.

Eingespritzte Menge pro kg	Ergebnis	Bemerkungen
0,075 g	überlebt nach vorübergehender starker Gewichtsabnahme	10 proz. Lösung
0,01 g	tot nach 3 Tagen	20 proz. Lösung
0,015 g	tot nach 3 Tagen	10 proz. Lösung
0,02 g	tot nach 36 Stunden	10 proz. Lösung
0,03 g	tot in < 24 Stunden	20 proz. Lösung

Es seien zum Vergleich die tödlichen Dosen einiger bekannterer Gifte pro kg Kaninchen angeführt:

Strychnin	0,2 mg
Blausäure	0,3 „
Arsentrioxyd	8,0 „
Dichloräthylsulfid	**10,0** „
Kohlenoxyd	15,0 „
Phenol	100,0 „

Danach könnte der Eindruck erweckt werden, als sei das Dichloräthylsulfid keine besonders giftige Substanz. Daß diese Annahme aber nicht richtig ist, geht aus weiteren Versuchen, insbesondere über die Wirkung bei der Einatmung, hervor.

Subcutane Injektion.

Eine größere Reihe von verschiedenen Versuchen führte zu dem Ergebnis, daß nach der Einspritzung von Dichloräthylsulfid unter die Haut bei geringen Dosen Vergiftungserscheinungen nur langsam eintreten. Die Beziehungen zwischen der einverleibten Dosis und der Wirkung sind im Einzelfall schwer übersehbar, da die Resorption vom Unterhautzellgewebe aus ziemlich langsam erfolgt. Die tödliche Dosis für das Kaninchen liegt etwa bei 50 mg pro kg. Der Tod tritt häufig erst nach mehrtägiger Erkrankung ein. Als Beispiele hierfür mögen folgende Versuche dienen:

Versuch Nr. 13.
(Wieland.)

Ein Kaninchen von 1660 g Körpergewicht erhält eine subcutane Einspritzung von 0,1 ccm unverdünntes Dichloräthylsulfid (0,127 g = 76 mg pro kg) in die linke Flanke. Nach 10 Minuten Erregung der Atmung. Die Injektionsstelle scheinbar schmerzhaft. Wiederholte Kotentleerung; nach einer halben Stunde motorische Unruhe. Am folgenden Tage scheinbar normal. Die Injektionsstelle ist etwas verhärtet. Nach 2 Tagen ebenso. Nach 3 Tagen an der Injektionsstelle derbes Infiltrat, Haut unverschieblich. Körpergewicht 1560 g. Nach 6 Tagen verminderte Freßlust, struppiges Fell, Gewicht 1500 g; nach 8 Tagen tot aufgefunden.

Sektion: Lunge hyperämisch, rot gefärbt, untere Partien dunkelrot, kein Ödem, kein Emphysem; Rötung der Zwischenknorpelringe der Luftröhre. Magen: Gefäße der Serosa deutlich erweitert, im Darm alle Teile mit wässerig-schleimigem Exsudat gefüllt. Injektionsstelle gelblich verfärbt, derb anzufühlen. In der Umgebung alle Gefäße deutlich erweitert. Die Haut der ganzen linken Seite derber als rechts.

Versuch Nr. 14.
(Wieland.)

Ein Kaninchen von 1400 g Körpergewicht erhält 0,1 ccm = 0,127 g (=90 mg pro kg) unverdünntes Dichloräthylsulfid in die linke Flanke gespritzt. Erscheinungen ähnlich wie beim vorhergehenden Versuch (Kotentleerungen, beschleunigte Atmung, motorische Unruhe). Nach 2 Stunden Andeutung von Lähmungserscheinungen (leises Schwanken, Seitenlage vorübergehend geduldet). Am folgenden Tage ist das Tier ziemlich elend, frißt aber. Injektionsstelle verdickt, anscheinend schmerzhaft. Nach 2 Tagen tot aufgefunden.

Kein charakteristischer Sektionsbefund. Hyperämie der Eingeweide, an der Injektionsstelle mäßige Rötung, in der weiteren Umgebung ödematöse Durchtränkung der Haut, Hautvenen stark gefüllt.

Einverleibung in den Magen.

Die Giftigkeit von Dichloräthylsulfid bei Einverleibung in den Magen wurde bei einer Reihe von Versuchen an Hunden geprüft:

Versuch Nr. 15 (577,1).

(Wieland.)

Einem Hund (schwarzbrauner Bastard) von 5500 g Körpergewicht wurden 0,165 g Dichloräthylsulfid (30 mg pro kg) mit etwas Fleisch verabreicht. Das Fleisch wurde anfangs zögernd, schließlich aber restlos gefressen. Nach einer halben Stunde Erbrechen; das Erbrochene wird zum Teil wieder gefressen. Eine Stunde später liegt das Tier auf der Seite, zeigt aber sonst keinerlei Vergiftungserscheinungen. Am folgenden Morgen wird das Tier tot aufgefunden.

Sektion: Die Speiseröhre ist in der oberen Hälfte glatt, von heller normaler Farbe, in der unteren leicht blaurötlich verfärbt. Der Magen ist mit trüber, etwas blutig gefärbter Flüssigkeit angefüllt. Die Schleimhaut zeigt streifenförmige Blutungen, die sich in abnehmender Stärke durch den ganzen Dünndarm bis in den Enddarm erstrecken. Im Dickdarm ist die Höhe der Schleimhautfalten blutig gefärbt. Im Dickdarm wenig bluthaltiger, breiförmiger Inhalt. Die Gefäße der Magen- und Darmserosa sind erweitert, Leber, Milz ohne auffallenden Befund, Nieren stark hyperämisch, Luftröhre normal, Lungen im Volum vergrößert, Blutgehalt deutlich vermehrt, Farbe hochrot, mit dunkel blauroten Flecken, im linken Oberlappen Emphysem, Herz gut kontrahiert, rechter Ventrikel mit geronnenem Blut gefüllt.

Versuch Nr. 16 (577,2).

(Wieland.)

In einem anderen Versuche wurden einem Hunde von 5700 g Körpergewicht 0,085 g (15 mg pro kg) verabreicht. Das Tier nahm nur etwa den vierten Teil des Fleisches zu sich. Nach einer halben Stunde wird das Fleisch mit schaumigem Mageninhalt wieder erbrochen. Das Tier liegt am folgenden Tage krank im Käfig und wird nach 4 Tagen tot aufgefunden.

Sektion: Die Speiseröhre zeigt graugelblichen Belag und ist blaurot verfärbt. Serosagefäße erweitert, Magenschleimhaut gequollen, braunrot verfärbt, stellenweise schorfartige Belege. Dünndarmschleimhaut katarrhalisch geschwollen, Schleimhaut durch Galle gefärbt. Dickdarm voll bräunlichem Schleim. Trachea ohne Befund. Die Lungen zeigen, besonders im rechten Lappen, punktförmige Blutungen, Hyperämie und leichtes Emphysem. Herz: linker Ventrikel gut kontrahiert, im rechten Ventrikel geronnenes Blut, kein Speckgerinnsel. Leber braunrot, Gallenblase, Milz, Nieren ohne auffallende Veränderungen.

Versuch Nr. 17 (136,1).

(Gros und Gattner.)

Ein weißer Terrier von 8 kg Körpergewicht erhält 12,7 mg auf einem Stückchen Fleisch. Nach einer Stunde Erbrechen, das sich im Laufe der nächsten Stunde öfters wiederholt. Das Tier ist am folgenden Tage krank und geht abends zugrunde. Sektion ist nicht vorgenommen worden.

Versuch Nr. 18 (136,2).

(Gros und Gattner.)

Ein anderer Terrier (kleines Tier) erhielt dieselbe Menge des Sulfids in gleicher Weise. Erbrechen nach $^1/_2$ Stunde. Am folgenden Tage keine deutlichen Krankheitserscheinungen. Das Tier wurde nach 3 Tagen getötet. Bei der Sektion zeigten sich ganz ähnliche Erscheinungen wie bei Versuch Nr. 17. (Schleimhaut des Magen-Darmkanals gerötet und geschwollen, außerdem einzelne streifenförmige Blutungen in der Niere.)

Fast alle Tiere nahmen also das Gift ohne Zwang zu sich. Als regelmäßige Erscheinung tritt Erbrechen auf. Hierbei verdient der Umstand Beachtung, daß das Erbrechen erst nach $^1/_2$—1 Stunde beginnt. Es ist ohne weiteres klar, daß bei den genannten Versuchen die Menge der zur Wirkung gelangten Substanz sich nicht feststellen läßt; sicher ist dieselbe viel kleiner als die dargereichte. Im Vergleich zur intravenös tödlichen Dosis beim Kaninchen ist die Menge, die Hunde vom Magen aus zu töten vermag, sehr gering und beträgt für 1 kg Hund nur wenige Milligramm. Man könnte daraus schließen, daß Hunde an sich gegen das Gift besonders empfindlich sind. Viel wahrscheinlicher ist es aber, daß die hydrolytische Zersetzung des Giftes in unwirksame Produkte im sauren Mageninhalt gehemmt wird, also der Entgiftungsvorgang längere Zeit benötigt als in den übrigen Körperflüssigkeiten. Vermutlich kommt dasselbe dadurch auch leichter unzersetzt zur Resorption.

Bei intravenöser Injektion verhalten sich Hunde ähnlich wie Kaninchen. Der Darmbefund ist dagegen verschieden. Beim Hund zeigt sich stärkere Schädigung der Darmcapillaren, die Darmschleimhaut ist stark gerötet und mit ausgedehnten Blutungen durchsetzt.

Einverleibung in die Bauchhöhle.

Auch bei der intraperitonealen Einspritzung von Dichloräthylsulfid kommt es zu schwerer, unter Umständen tödlicher Vergiftung. Von Interesse ist die Feststellung, daß der Tod bei dieser Form der Einverleibung schon sehr schnell eintreten kann. So geht aus Versuchen, die zur Messung des Blutdruckes im Laufe der Vergiftung angestellt wurden, hervor, daß nach Einspritzung von 20 proz. Lösungen in Olivenöl eine Menge von 0,7—0,8 ccm Dichloräthylsulfid bei Kaninchen den Tod im Laufe einer Stunde herbeiführt. Auch Vergiftungserscheinungen zeigen sich hierbei sehr schnell. Etwa 10 Minuten nach der Einspritzung treten lange Zeit andauernde Krämpfe oder krampfartige Zuckungen der gesamten Körpermuskulatur auf, die Reflexerregbarkeit ist stark erhöht, die Atemfrequenz gesteigert, während der Blutdruck schnell abfällt (Th. A. Maass, J. Gattner).

Kreislaufwirkungen.

Wirkung auf den Blutdruck.

Am Kaninchen beginnt der Blutdruck nach Einspritzung großer Dosen Dichloräthylsulfid ($^3/_4$—1 ccm in 20 proz. öliger Lösung) in die Bauchhöhle schon im Laufe einer Viertelstunde zu sinken, um allmählich gegen Ende einer Stunde den dritten Teil des Normalwertes zu erreichen; dabei tritt der Tod ein. Dieselbe aber quantitativ geringere

Blutdruckwirkung konnte auch mit 10 mal kleineren Dosen erzielt werden. Eine reflektorische Beeinflussung des Blutdruckes (etwa durch Reizung des Bauchfelles) scheint dabei nicht vorzuliegen. Jedenfalls konnte dasselbe Resultat auch bei subcutaner Injektion des Giftes erzielt werden. Nach intravenöser Einspritzung von Dichloräthylsulfid in Thiodiglykol (30 mg pro kg) sank, wie bei der Einspritzung in reinem Thiodiglykol, der Blutdruck prompt ab, stieg aber nicht völlig zur ursprünglichen Höhe, sondern blieb auf einer mittleren Stufe stehen, um von da nach etwa einer Viertelstunde wieder abzusinken. Für eine resorptive Wirkung spricht endlich die Beobachtung, daß auch nach Inhalation von mit Dichloräthylsulfid übersättigter Luft, d. h. eines Dichloräthylsulfidnebels, diese Blutdruckwirkung eintrat. Nach Einatmung von mit Dichloräthylsulfid gesättigter Luft war innerhalb von 4 Stunden keine Beeinflussung des Kreislaufes zu erkennen. Vielleicht hätte sich bei genügender Verlängerung des Versuches doch noch eine derartige Wirkung erkennen lassen, etwa an einem der nächsten Tage; unblutige Blutdruckmessungen bei mit Dichloräthylsulfiddampf vergifteten Katzen haben kein eindeutiges Resultat ergeben.

Diese Blutdrucksenkung kann nun verschiedene Gründe haben, sie kann durch eine Abschwächung der Herzarbeit oder durch Erweiterung der Gefäße erklärt werden. Zur Entscheidung dieser Frage wurden Versuche über die Wirkung auf das Herz und die Gefäße angestellt.

Wirkung auf das Herz.

Bei der Einatmung sehr großer Dosen von Dichloräthylsulfid kommt es, wie Versuche an Katzen ergeben haben, schnell zu einem Versagen des Herzens.

Die zahlreichen Versuche an verschiedenen Tieren bei Einwirkung kleiner Giftmengen haben jedoch, wie bei einem Gift von der Eigenart des Dichlordiäthylsulfids nicht auffallen kann, bezüglich der Wirkung auf das Herz zu wechselnden und unsicheren Ergebnissen geführt. Bei der sich in diesen Versuchen auf Stunden und Tage erstreckenden Wirkung ist es nicht leicht, zu entscheiden, ob die bei Tieren und Menschen beobachtete Änderung der Herztätigkeit eine direkte Wirkung auf das Herz selbst oder eine Folge von Einwirkungen auf andere Organe oder aber eine Begleiterscheinung der auf die akute Vergiftung folgenden Krankheitsprozesse ist. Dies gilt auch für die Deutung der bei Sektionen häufig beobachteten Erscheinungen an der Muskulatur und den Gefäßen des Herzens.

Zur Klärung der Frage, ob eine direkte Herzwirkung vorliegt, wurden deshalb noch eine größere Versuchsreihe am Froschherzen angestellt, deren wesentliche Ergebnisse kurz geschildert werden sollen.

Versuche Nr. 19 an gefensterten Fröschen.

(Herz in situ.)

(M. Busch.)

Trägt man auf das Herz eines gefensterten Frosches (Temporaria) selbst verhältnismäßig große Giftmengen (z. B. 1 Tropfen einer Lösung 1 : 5000) auf, so läßt sich im Laufe einiger Stunden eine wesentliche Veränderung der Frequenz, der Kontraktionsart und des Füllungszustandes nicht feststellen.

Aus diesen Beobachtungen ergibt sich zunächst, daß die Einwirkung von Dichloräthylsulfid auf die äußeren Muskelschichten des Herzens sehr gering ist und jedenfalls nicht in den ersten Stunden eintritt.

Auch nach der Injektion von Lösungen 1 : 500 000, 1 : 100 000, 1 : 10 000 und 1 : 5000 in die Lymphsäcke traten innerhalb einer Stunde keine wesentlichen Änderungen auf. Die Pulsfrequenz blieb in allen Fällen etwa die gleiche.

Diese Versuche mit subcutaner Injektion sprechen entweder für eine langsame Resorption des Giftes oder für das Fehlen einer Herzwirkung überhaupt. Daß letzteres aber keineswegs der Fall ist, geht aus den folgenden Beobachtungen am suspendierten Froschherzen hervor.

Versuche Nr. 20.

(Isoliertes Froschherz.)

(M. Busch.)

Verwendet wurden frisch bereitete, durch Mischen von Ringerlösung mit einer alkoholischen Lösung von Dichloräthylsulfid (1 : 1000) erhaltene Lösungen.

Etwa 20 Versuche an Esculenten und Temporarien ergaben übereinstimmend das gleiche Resultat.

Die Grenze der Wirkung liegt bei der Konzentration 1 : 1 000 000. Es kommt bei dieser und einer etwas stärkeren Konzentration (bis 1 : 300 000) nach einer Verlangsamung der Frequenz bei vergrößertem Pulsvolumen zu plötzlichem diastolischen Stillstand. Je nach der Konzentration erholt sich das Herz nach verschiedener Zeit (einige Sekunden bis mehrere, etwa 5—10 Minuten) wieder und es beginnen sofort kräftige, regelmäßige Kontraktionen. Manchmal wiederholt sich der diastolische Stillstand. Er läßt sich auch bei höheren Konzentrationen durch Atropin jedesmal mit absoluter Sicherheit aufheben; bei schwachen Vergiftungen gelingt die Aufhebung auch durch Waschen mit Ringerlösung. Es handelt sich also jedenfalls um keine schwere lokale Schädigung des Muskels.

Dichloräthylsulfid schließt sich demnach in seiner Wirkung auf das Froschherz den Giften der Muscarinreihe an; wie diese verursacht es eine Reizung der herzhemmenden nervösen Apparate.

Auch die Oxydationsprodukte des Dichloräthylsulfids weisen die gleiche Wirkung, wenn auch in schwächerem Maße, auf. Dichloräthylsulfon bewirkte in einigen Versuchen noch bei 1 : 300 000 Verlangsamung und diastolischen Stillstand, nach einigen Minuten spontanen Wiederbeginn der Herztätigkeit, Dichloräthylsulfoxyd bei 1 : 100 000 Verlangsamung und bei 1 : 50 000 diastolischen Stillstand.

Das Produkt der Hydrolyse, Thiodiglykol, hingegen war am Froschherzen ebensowenig wirksam wie bei anderen Versuchen (vgl. die Wirkungen auf Kaulquappen und Fische S. 375). Erst ganz hohe Konzentrationen (1 : 500) bewirkten Verlangsamung, aber selbst bei 1 : 100 trat noch kein Herzstillstand ein.

Die Annahme, daß dem Dichloräthylsulfid auch eine direkte Wirkung auf das Herz zukommt, wenn nach der Resorption noch

genügende Mengen des unzersetzten, also noch nicht hydrolysierten Giftes oder seiner Oxydationsprodukte in das Organ gelangen, erfährt also durch das Ergebnis obiger Versuche eine experimentelle Stütze.

Wirkung auf die Gefäße.

Bei der Frage nach der Einwirkung des Dichloräthylsulfids auf die Capillaren muß man zwischen akuter, also primärer Wirkung und der erst im weiteren Laufe der Vergiftung eintretenden Erscheinungen unterscheiden. Im ersten Stadium kann eine vorübergehende Verengerung der Capillaren auftreten. Dieselbe wurde auch bei Versuchen am Froschgefäßpräparat nach Läwen-Trendelenburg festgestellt (Konzentrationen 1 : 1000 bis 1 : 100 000).

Auf die primäre, bald vorübergehende Kontraktion folgt je nach den Umständen früher oder später regelmäßig eine Lähmung der Gefäße. Es kommt im weiteren Verlauf der Giftwirkung nach einigen Stunden zu dauernder Erweiterung der Capillaren und zu stärkerer Schädigung der Wandungen, die sich im Froschgefäßpräparat in erhöhter Durchlässigkeit und Ödem äußert.

Auch bei Durchströmungsversuchen am isolierten Kaninchenohr, die von S. Loewe angestellt wurden, zeigte sich die Gefäßschädigung an dem regelmäßigen Entstehen starker Ödeme. Bei Injektionen von Dichloräthylsulfid in die Ohrvenen von Kaninchen beobachtet man ein vorübergehendes Abblassen des Ohres. Hierbei kommt wohl auch die Wirkung der hydrolytisch abgespaltenen Salzsäure in Betracht.

Die bei allen Reizgasen zu beobachtende Wirkung auf die Capillaren tritt, abgesehen von den primären Veränderungen der Gefäßweite, im weiteren Verlaufe der Vergiftung durch Dichloräthylsulfid ganz besonders deutlich hervor. Nicht nur in der Lunge finden wir nach mehreren Stunden eine durch hochgradige Erschlaffung bedingte Hyperämie des Organs und eine Schädigung der Wandung, die sich häufig in erhöhter Durchlässigkeit für Blutplasma, Leukocyten und rote Blutkörperchen äußert. Wie in der Lunge, finden sich in zahlreichen anderen Organen, z. B. im Magen-Darmkanal, in der Leber, den Nieren und in der Milz neben erhöhter Blutfüllung der Gefäße mehr oder weniger ausgedehnte Blutaustritte im Gewebe. Bei den Sektionen sind die regionären Lymphdrüsen infolgedessen häufig mit roten Blutkörperchen überladen. Daß die Gefäßwirkung beim Zustandekommen des ganzen Vergiftungsbildes, insbesondere auch beim Herabsinken des Blutdruckes und der damit zusammenhängenden schweren Kreislaufschädigung eine wichtige und ausschlaggebende Rolle spielt, steht außer Zweifel.

Die pathologisch-anatomischen Befunde, vor allem die regelmäßig wiederkehrende Hyperämie am Orte der Applikation des Giftes sprechen

entschieden dafür, daß eine Erweiterung des Blutstrombettes in weiten Gebieten die Senkung des Blutdruckes hervorbringt. Sie machen es weiter wahrscheinlich, daß diese Gefäßwirkung sicher zum Teil lokaler (peripherer) Art ist und nicht ausschließlich vom Gefäßnervenzentrum ausgeht. Welche Gebiete von dieser Erweiterung betroffen werden, ob neben den Capillaren auch kleinere arterielle und venöse Gefäße, steht noch nicht fest; sicher steht jedenfalls die Schädigung der Capillaren und damit würde sich Dichloräthylsulfid pharmakologisch anderen Capillargiften anreihen.

2. Örtliche Wirkungen.

Giftigkeit des Dampfes.

Die Giftwirkung des Dichloräthylsulfids bei der Einatmung in die Lungen ist zahlenmäßig nicht leicht zu bestimmen. Das hat seinen Grund darin, daß die Vergiftung bei mittleren und kleinen Dosen langsam, erst nach Tagen, zum Tode führt, und zwar wohl stets durch Lungenschädigung; dabei besteht die Möglichkeit, daß sich auf dem Boden der Lungenschädigung sekundäre Prozesse, bakterielle Infektionen, einstellen, und daß je nach der Art und Virulenz der Krankheitserreger und der individuellen Widerstandsfähigkeit des Versuchstieres die Krankheit verschieden abläuft. Diese Überlegung gilt besonders für die Katze, die für Lungenerkrankungen aller Art an sich recht empfänglich ist. Tatsächlich sind auch bei diesem Versuchstier je nach der Jahreszeit oder aus anderen, teils unbekannten Gründen recht widersprechende Resultate bei der Vergiftung durch Einatmung von Dichloräthylsulfiddampf erhalten worden.

Dazu kommt als weitere, im Vergleich zur ersten freilich geringe Schwierigkeit der Umstand, daß die Dosierung eines Dichloräthylsulfid-Luftgemisches, namentlich niedrigster Konzentration, bei dem Mangel einer geeigneten chemischen Bestimmungsmethode für Spuren von Dichloräthylsulfid in Luft stets unsicher ist.

Wirkung auf die Lunge.
(Einatmung.)

Der Vergiftung durch Einatmung in die Lunge kommt in toxikologischer Beziehung die größte Bedeutung zu. Ihre Folgen sind außerordentlich charakteristisch und unterscheiden sich in vielen Dingen von den nach Einatmung der meisten übrigen giftigen Gase und Dämpfe auftretenden Erscheinungen. Deshalb soll auch ihre Darstellung etwas ausführlicher erfolgen. Am besten studiert ist die Vergiftung durch Dämpfe von Dichloräthylsulfid bei Katzen. An diesen Tieren wurde systematisch die Einwirkung des Dampfes von schwächsten Konzen-

trationen an, steigend bis zu übersättigten Gemischen von Luft mit Gift, innerhalb verschieden langer Zeit untersucht.

Vergiftungsbild bei der Katze.

Einatmung geringer Konzentrationen: Läßt man Katzen schwache Konzentrationen von 5 mg bis zu 100 mg im Kubikmeter, also $^1/_{200}$ bis zu $^1/_{10}$ mg im Liter einatmen, so bieten die Versuchstiere im allgemeinen während der zur tödlichen Vergiftung hinreichenden Versuchszeit (100 bis herab zu 5 Minuten) keine besonderen Erscheinungen; in der Regel zeigen sie keinerlei Unbehagen. Die Tiere sitzen ruhig im Käfig oder bewegen sich in durchaus normaler Weise. Die Atmung bleibt gewöhnlich unverändert. Gelegentlich findet man eine geringe Steigerung der Frequenz etwa von 30 auf 40 bis 50 Atemzüge, zuweilen sieht man bei manchen Tieren nach einigen Minuten etwas vermehrten Speichelfluß und öfteres Zukneifen der Lider, wie wenn ein leichter Hornhautreiz bestünde.

Entfernt man nun die Tiere aus der Gaskammer, so werden im Laufe der folgenden Stunde die ersten Krankheitszeichen bemerkbar. Die Tiere werden allmählich teilnahmsloser, halten die Augen längere Zeit geschlossen, fressen wenig oder verweigern die Nahrungsaufnahme gänzlich. Gewöhnlich ist erst am folgenden Tage, etwa 18—24 Stunden nach der Vergiftung, das Krankheitsbild in allen seinen Zügen deutlich. Die Tiere sitzen zusammengekauert im Käfig, ein dauernder Strom schleimigen Speichels läuft aus dem Maul. Die Nase ist oft schon jetzt mit eitrigem Schleim verstopft oder es bilden sich bei leichteren Vergiftungen diese Symptome erst im Laufe des folgenden Tages aus. Die Tiere niesen häufig und fühlen sich sehr unbehaglich. In selteneren Fällen gesellt sich schon zu diesen Krankheitszeichen am ersten Tage leichter Husten hinzu. Von nun an bleiben die Augen ständig geschlossen. Die nasalen Augenwinkel und die zum Mundwinkel ziehenden Furchen sind stets von Tränen befeuchtet, bisweilen auch schon mit Eintrocknungsborken verklebt. Die Hornhaut zeigt im Bereich der Lidspalten eine leichte Trübung. Am zweiten Tage läßt sich bereits ein durch Färbung mit Fluorescin sehr gut darstellbarer Epithelverlust der Hornhaut erkennen. Bei höheren Konzentrationen ist dies schon am ersten Tage der Fall, doch nimmt die Erscheinung am folgenden Tage an Deutlichkeit noch zu. In den nächsten Tagen ändert sich das Krankheitsbild nicht mehr wesentlich. Alle erwähnten Symptome pflegen an Intensität zuzunehmen; die bisher rein wässerige Sekretion der Augen wird schleimig-eitrig und schließlich eitrig-fibrinös. Es kommt zu nekrotisierender, allmählich eitrig werdender Entzündung der Bindehäute und der Lider, die unter Umständen zur Verklebung und Verwachsung führen kann. Die Veränderungen an den Augen

sollen später noch eingehend besprochen werden. Nach einer wechselnden Frist, etwa 1—10 Tage nach der Vergiftung, tritt der Tod ein, in den meisten Fällen wohl durch die Schädigung der Atemwege. Manchmal scheint aber der bei der Sektion erhobene Lungenbefund zur Erklärung des Todes nicht auszureichen. Hier muß man besonders wegen der enormen Abmagerung solcher Tiere an schwere Störungen des Stoffwechsels, vielleicht auch daran denken, daß der Tod durch Verhungern, etwa infolge schmerzhafter Entzündungsvorgänge im Rachen oder Schlund, eingetreten ist. Falls die Tiere die Vergiftung überstehen, so bilden sich alle Prozesse langsam zurück. An den Augen hinterbleiben allerdings gewöhnlich dauernde Veränderungen. Auch der Katarrh der oberen Luftwege verschwindet in solchen Fällen bei Tieren, die in Gefangenschaft gehalten werden, kaum jemals vollkommen. Die Tiere gehen früher oder später an interkurrenten Krankheiten, meistens der Lunge, zugrunde.

Die folgende Tabelle zeigt deutlich, wie unregelmäßig und schwankend sich die Folgen der Einatmung geringer Mengen äußern:

Tabelle II.
Einatmung von geringen Mengen Dichloräthylsulfid.
Versuche an Katzen.

Versuch Nr.	Konzentration = c (mg/m³)	Zeit = t Min.	$c \cdot t$	Bemerkungen
1	5	10	50	Tier überlebt, keine sekundären Veränderungen an den Atmung organen.
2	5	10	50	Wie vor.
3	20	5	100	Wie vor.
4	20	5	100	Wie vor.
5	10	20	200	Nach 7 Tagen getötet, Hyperämie der Lungen.
6	10	20	200	Tod nach 4 Tagen, geringes Emphysem der Oberlappen, Hyperämie.
7	10	20	200	Tod nach 2 Tagen, Hyperämie und Blutungen in der ganzen Lunge.
8	10	20	200	Tier überlebt.
9	20	10	200	Tier überlebt.
10	10	40	400	Tier überlebt.
11	10	40	400	Tod nach 5 Tagen, Lunge ohne auffallenden Befund.
12	10	40	400	Tod nach 10 Tagen, Lunge ohne auffallenden Befund.
13	10	40	400	Tod nach 5 Tagen, Hyperämie und Blutaustritte in der Lunge.
14	20	20	400	Tier überlebt.
15	20	25	500	Tod nach 6 Tagen, Emphysem, Ödem, Hyperämie.

Tabelle II (Fortsetzung).

Versuch Nr.	Konzentration = c (mg/m³)	Zeit = t Min.	$c \cdot t$	Bemerkungen
16	25	20	500	Tod nach 7 Tagen, leichtes Ödem.
17	50	10	500	Tod nach 10 Tagen.
18	10	60	600	Nach 7 Tagen getötet; eitrige Tracheitis, Lungenblutungen.
19	20	30	600	Tod nach 11 Tagen.
20	20	30	600	Tod nach 6 Tagen.
21*)	35	20	700	Tod nach 6 Tagen; Emphysem, Bronchopneumonie, Ödem.
22	25	40	1000	Tod nach 7 Tagen; Hyperämie, einige Blutaustritte.
23*)	32	32	1000	Nach 23 Tagen getötet, alter Infarkt, Emphysem der ganzen Lunge.
24	50	20	1000	Tod nach 9 Tagen, Bronchien voll Eiter, Emphysem, Hyperämie.
25	50	20	1000	Tod nach 10 Tagen, Trachea hyperämisch, Lungenblutungen.
26*)	50	20	1000	Tod nach 3 Tagen, Trachea und Bronchien voll Eiter, Bronchopneumonie.
27	50	20	1000	Tod nach 5 Tagen, vereinzelte Blutungen.
28	50	20	1000	Tod nach 2 Tagen, Lungenbefund scheinbar normal.
29	50	20	1000	Tod nach 1 Tag, Emphysem, geringes Ödem.
30	50	20	1000	Tod nach 1 Tage, starkes Emphysem, punktförmige Blutungen.
31	50	20	1000	Tod nach 3 Tagen, Emphysem und Bronchopneumonie.
32*)	5	240	1200	Tier überlebt. NB. Niedrige Konzentration.
33*)	12	100	1200	Tod nach 9 Tagen, Pseudomembranbildung im Kehlkopf, Emphysem der Lunge.
34	25	60	1500	Tod nach 7 Tagen, keine Sektion.
35	50	30	1500	Getötet nach 6 Stunden, Luftröhre normal, Lungenemphysem, keine Hyperämie.
36	50	30	1500	Getötet nach 3 Tagen, Trachea gerötet, Lungenemphysem, punktförmige Blutungen.
37	100	15	1500	Tod nach 7 Tagen, Auflagerungen in der Trachea, Emphysem, Bronchopneumonie.

*) Bei den mit * bezeichneten Versuchen wurde ein konstantes Gemisch von Dichloräthylsulfid mit Luft durch den Versuchsraum geleitet („Strömungsversuch"). Bei den übrigen Versuchen wurde dagegen die angegebene Konzentration durch Zerstäuben von flüssigem Dichloräthylsulfid in großen, luftdichten Gaskammern (meistens von 10—40 cbm Inhalt) hergestellt. Die hierbei erhaltene wirkliche Konzentration ist stets etwas niedriger als die berechnete.

Einatmung mittlerer Konzentrationen: Läßt man Tiere Konzentrationen von 100—500 mg im Kubikmeter, also Konzentrationen, die sich bereits der normalen Sättigungsgrenze des Dampfes bei gewöhnlicher Temperatur nähern, einatmen, so treten schon während des Versuches deutliche Vergiftungserscheinungen schweren Grades auf. Es kommt zu Tränenfluß, verstärkter Absonderung aus der Nase, zu profusem Speichel, die Nickhaut des Auges wird vorgezogen oder die Lider bleiben dauernd krampfhaft geschlossen. Gewöhnlich besteht deutlicher Brechreiz, die Tiere würgen viel, auch Entleerung von Harn und Kot ist häufig. Dazu kommen bereits erheblichere Änderungen der Atmung, deren Frequenz stark ansteigt. Der Puls wird, oft nach vorübergehender Steigerung, bald immer mehr verlangsamt. Es treten also Erscheinungen auf, die auf resorptive Giftwirkung schließen lassen. Der Tod erfolgt nach mehreren Stunden durch zentrale Lähmung unter Atemstillstand, während das Herz noch einige Zeit weiterschlägt.

Tabelle III.

Einatmung mittlerer Konzentrationen Dichloräthylsulfid.

Versuche an Katzen.

Versuch Nr.	Konzentration = c (mg/m³)	Zeit = t Min.	$c \cdot t$	Bemerkungen
1	150	40	6000	Tod nach 3 Tagen, Pseudomembranen in Luftröhre und Bronchien, Lunge voll punktförmiger Blutungen.
2*)	320	120	38400	Tod nach 1 Tag, starkes Emphysem der ganzen Lunge.
3*)	345	157	54165	Tod nach 1 Tag, starkes Emphysem der ganzen Lunge.

Einatmung hoher Konzentrationen: Werden die Tiere in höchste Konzentrationen [um 500 mg im Kubikmeter[1])], wie sie bei Durchleitung von Luft durch erwärmtes Dichloräthylsulfid oder durch Zerstäubung oder Vernebelung der Substanz erhalten werden, eingebracht, so treten die Vergiftungserscheinungen in akutester Form auf Hierbei kommt es von seiten der zugänglichen Schleimhäute zu äußerst starker Absonderung von Speichel und Schleimhautsekreten und schon während des Versuches zu Anzeichen von Lungenödem und Erstickungserscheinungen. Zentrale Vergiftungserscheinungen

*) Siehe Fußnote S. 389.

[1]) Diese Konzentrationen werden hier nur mit Rücksicht auf die enorme Giftigkeit des Dichloräthylsulfids und die niedrige Sättigungsgrenze seines Dampfes in Luft als „höchste" bezeichnet. Kohlenoxyd kann beispielsweise in derartigen Konzentrationen (0,05 Vol.-% CO) stundenlang ohne Gefahr eingeatmet werden.

sind deutlich ausgeprägt, wie psychische und motorische Unruhe und Erregungszustände, krampfartige Zuckungen und tonische Krämpfe, Herabsetzung der Reflexe, Ataxie und motorische Lähmungserscheinungen. Der Tod kann hierbei unter Umständen schon innerhalb einer Stunde eintreten, und zwar nicht infolge lokaler Lungenschädigung, sondern durch resorptive Giftwirkung.

Die Einwirkung extrem hoher Konzentrationen bietet daher ein besonderes Interesse und soll im folgenden eingehender geschildert werden, weil sich hierbei das Verhalten des Herzens, der Atmung und der Zentralorgane in deutlicher und leicht erkennbarer Weise ändert, insbesondere die Einwirkung des Giftes auf den Blutdruck und die Atmung bequemer experimentell verfolgen läßt als bei der Einatmung schwächerer Konzentrationen,

Abb. 1. Versuchsanordnung (Einatmung hoher Konzentrationen).

bei der die Vergiftungserscheinungen nur langsam im Verlaufe vieler Stunden zur Entwicklung und vollen Ausbildung kommen.

Einatmung höchster Konzentrationen (Nebel von Dichloräthylsulfid):

Die folgenden Versuche wurden von W. Heubner und M. Gildemeister ausgeführt; zu ihnen dienten Katzen, die meistens ohne Narkose tracheotomiert wurden. In einem Falle wurde mit Urethan leicht narkotisiert. Dann wurde nach üblicher Methode mittels eines Hürthleschen Tonometers der Blutdruck geschrieben, ferner nach Methoden, die später geschildert werden sollen, die Atemfrequenz und Atemgröße. Die Menge des veratmeten Giftes wurde derartig festgestellt, daß das Dosierungsgefäß vor und nach dem Versuche gewogen wurde.

Versuchsordnung: Es wurde die Trachea freigelegt und eine Kanüle eingebunden, welche 3 in T-Form stehende Ausführungsröhren

hatte. Zwei davon dienten zur Zu- und Abfuhr der Atemluft, die dritte, welche gewöhnlich geschlossen war, konnte mit einem umgekehrten, mit Wasser gefüllten Zylinder zur Messung des Atemvolumens nach Dreser-Jacobj verbunden werden. Die Ausatmungsluft wurde mittels eines weiten Rohres durch ein Ventil hindurch (Abb. 1) in eine 8 cbm fassende Kammer geleitet. Die Einatmungsluft passierte gleichzeitig ein Ventil derselben Art, ging dann durch ein weites mit Glaswolle und Dichloräthylsulfid gefülltes, nötigenfalls in einem Warmwasserbad liegendes Rohr.

Ferner wurde die linke Carotis freigelegt, mit einer Kanüle versehen und mit einem Hürthleschen Tonometer verbunden. Als Zwischenflüssigkeit zur Verhinderung der Blutgerinnung bewährte sich sehr gut eine Lösung von 10% Natriumcitrat und 2% Natriumoxalat in Ringerscher Lösung.

Registriert wurde: in den ersten Versuchen die Zeit, der Blutdruck und von Zeit zu Zeit nach dem obenerwähnten Verfahren die Atemgröße. Die letzte Registrierung wurde später insofern verbessert, als zwischen das Einatmungsventil und die Außenluft eine kleine aus Celluloid gefertigte Gasuhr eingeschaltet wurde, deren Umdrehungen mit Hilfe eines aufgekitteten Kupferstreifens, der zwei kleine Drahtbürsten bei jeder Umdrehung einmal kurzschloß, mittels eines Elektromagneten auf dem berußten Papierstreifen verzeichnet wurden. Ferner wurde gleichzeitig zwischen Einatmungsventil und Gasgefäß eine Abzweigung zu einer Mareyschen Kapsel eingeschaltet, so daß auch die Atemfrequenz gezählt und die Tiefe des einzelnen Atemzuges beurteilt werden konnte. (Gildemeister.)

Damit das Ausatmungsventil in seinem freien Spiele nicht durch Feuchtigkeit behindert wurde, war das zweite Ausatmungsrohr locker mit Chlorcalciumstücken gefüllt.

Versuch Nr. 21 (448).

Katze 2,15 kg Körpergewicht. Temperatur des Wasserbades 58—60°, Dauer der Einatmung 21 Minuten. Das Glasgefäß wird vor und nach dem Versuch gewogen; Gewichtsdifferenz 725 mg.

Zu Beginn des Versuches war die Herzfrequenz auffallend niedrig. Sofort mit der Zuleitung des Dampfes begann eine bedeutende Blutdrucksenkung, die eine Minute lang anhielt, darauf erhob sich der Blutdruck wieder in weiteren 3 Minuten bis auf die normale Höhe, die Herzfrequenz war beträchtlich gegen den Anfang vermehrt. Nach weiteren 4 Minuten begann der Blutdruck langsam und stetig abzusinken, ebenso die Herzfrequenz. Auch die Atemgröße nahm ständig ab. 20 Minuten nach Beginn der Einatmung war das Blut deutlich venös, der Blutdruck sehr stark gesunken, und nach einer weiteren Minute stand die Atmung still, während das Herz noch einige Minuten weiterschlug. Das Nähere ist aus der folgenden Tabelle zu ersehen.

Tabelle zu Versuch Nr. 21 (448).

Zeit	Blutdruck mm kg	Herzfrequenz	Atemvolum pro Minute	Bemerkungen
4h 38′	110	142	—	Puls sehr langsam.
4h 45′	102	141	—	
4h 46′				Beginn der Gifteinatmung und Unruhe.
4h 47′	66	180	—	Blutdruck stark gesunken, steigt von hier an wieder.
4h 48′				Bewegungen, Krämpfe.
4h 49′	110	234	—	
4h 51′			500	Blutdruck sinkt.
4h 53′				
4h 53½′			524	
4h 54′	87	200		
4h 56′	79	193	470	
4h 58′	67	177		
5h 1′	67	180	313	
5h 3′	64	180	216	
5h 6′	40	135		Blut venös.
5h 7′				Atmung steht still.

Sektion: Bauchhöhle hier ohne Interesse, weil es sich herausstellte, daß das Tier an einer alten Lebercirrhose litt, Lungen sehr stark gebläht, Gewicht 32 g = 16 g pro kg, sonst ohne Besonderheiten. Mikroskopischer Befund: starke Gefäßfüllung in Herz, Leber, Niere, Hirn, Lymphdrüsen, Blutungen in den Lungen, Blutresorption in den zugehörigen Lymphdrüsen, in den Nieren Eiweiß, in den Harnkanälchen z. T. Eiweißzylinder in den Sammelröhren.

Versuch Nr. 22 (450).

Katze, 2,25 kg, Methodik wie oben beschrieben, nur wurde außerdem noch der Blutdruck auf unblutigem Wege mit Hilfe des Gärtnerschen Tonometers gemessen, um nachzuprüfen, ob die früher von Magnus und Laqueur mit dem unblutigen Verfahren gewonnenen Resultate (Blutdrucksenkung nach Kampfgaseinatmung) mit ihren vollen Zahlenwerten in Rechnung gezogen werden können. Temperatur des Wasserbades 57—61°. Dauer 50 Minuten.

Etwa 6 Minuten nach der Einatmung begann der Blutdruck zuerst langsam, dann schneller zu sinken; Pulsfrequenz sank auch, aber nicht so stark. Die Atemfrequenz stieg, die Atemgröße gleichfalls. Das Tier war zeitweise sehr erregt, 34 Minuten nach dem Beginn der Einatmung begannen die ersten krampfartigen Bewegungen, die sich bald zu echten Krämpfen steigerten, äußerst starke Speichelsekretion. 50 Minuten nach Beginn der Einatmung stand die Atmung still, der Blutdruck war in dieser Zeit schon auf äußerst geringe Werte gesunken. Näheres s. Tabelle auf nächster Seite.

Sektion: Lungen fallen bei der Eröffnung des Brustkorbes gut zusammen, dabei entleert sich aus der Luftröhre ein wenig schaumige Flüssigkeit. Sie sind größtenteils rosa, an den hinteren Flächen stellenweise fein punktförmig dunkelrot gefleckt. Trachealschleimhaut an einigen Stellen etwas stärker gerötet. Sonstige Organe ohne Besonderheiten. Mikroskopischer Befund (Heitzmann) wie im vorigen Versuch, außerdem noch Blutungen in der Leber, sowie in den Lymphräumen der Lymphdrüsen. Kein Eiweiß in den Nieren.

Tabelle zu Versuch Nr. 22 (450).

Zeit	Blut-druck mm Hg	Herz-fre-quenz	Atmung	Atemgröße ccm/Min.	Tiefe	Bemerkungen
$11^h 7'$	150	210				Blutdruck unblutig, 130 mm Hg.
$11^h 15'$	148	180				
$11^h 16'$	144	191				Einatmung beginnt.
$11^h 18'$	144	195		350		
$11^h 22'$	140	192	26	300	31	Tier ist erregt.
$11^h 29'$	119	178				Jeder 10. bis 12. Pulsschlag fällt aus (bis $11^h 37'$).
$11^h 33'$	113	163	34	1220	36	Tier ist erregt.
$11^h 38'$						Bei Bewegungen etwa 27 mm Blutdrucksteigerung.
$11^h 44'$	116	163				Blutdruck unblutig, 110 mm.
$11^h 48'$			36	1020	30	Starke Unruhe, starke Speichelsekretion.
$11^h 50'$	92	146				Einige krampfähnliche Bewegungen.
$11^h 51'$			52			Atmung vertieft.
$11^h 54'$	85	146	76			
$11^h 56'$	80	132				Blutdruck unblutig 70 mm.
$11^h 58'$	75	132				Einatmung abgestellt.
$12^h 3'$						Krämpfe.
$12^h 4'$						Atemstillstand.

Versuch Nr. 23 (451).

Katze, 2,05 kg, Technik wie bisher, zugleich unblutige Blutdruckmessung. Temperatur des Wasserbades 55—56°. Dauer 20 Minuten. Gewichtsverlust: 100 mg. Etwa 10 Minuten nach dem Beginn der Einatmung begann der Blutdruck zu sinken, um nach etwa 50 Minuten auf ganz geringe Werte zu fallen. Die Pulsfrequenz sank gleichfalls dauernd, die Atemfrequenz stieg. Mit fortschreitender Vergiftung zeigte sich wieder starke Speichelsekretion und tonische Krämpfe. Die unblutige Blutdruckmessung ergab jedesmal etwa 20 mm weniger als die blutige; das entspricht auch den Angaben anderer Untersucher. Etwas größer werden die Differenzen bei stark gesunkenem Blutdruck. Der Tod erfolgte durch Atemstillstand bei noch fortschlagendem Herzen $50^1/_2$ Minute nach Beginn der Einatmung. Näheres ist aus der nachstehenden Tabelle S. 395 zu ersehen.

Sektion: Organe ohne besonderen Befund. Gewicht der Lunge: 31 g = 15 g pro kg Körpergewicht.

Versuch Nr. 24 (455).

Katze, 1,55 kg, Temperatur des Bades 52—59°, Dauer 10 Minuten. Veratmete Menge 25 mg. Keine Registrierung, sondern das Tier wurde nach Beendigung der Einatmung losgebunden und frei beobachtet. Die auffälligste Erscheinung war eine gewisse Taumeligkeit und psychische Unruhe, die sich darin kundgab, daß das Tier fortwährend seine Stellung änderte. Etwa eine Stunde nach dem Beginn leichte krampfartige Bewegungen, die allmählich stärker werden, in einzelnen Muskeln. Der unblutig gemessene Blutdruck sinkt stetig auf unmeßbar kleine Werte. Die Atmung wird allmählich frequenter und tiefer, erst kurz vor

dem Tode geht sie wieder zurück. Starke Speichelsekretion. Die Atmung hört wieder früher auf als der Herzschlag.

Sektion: Alle Organe anscheinand normal, Dünndarmschlingen stark injiziert. Lungengewicht 19 g = 12 g pro kg.

Tabelle zu Versuch Nr. 23 (451).

Zeit	Blutdruck mm Hg	Herzfrequenz	Atmung	Atemgröße ccm/Min.	Tiefe	Bemerkungen
$11^{h}\,10'$						Beginn der Registrierung.
$11^{h}\,12'$	121	245				
$11^{h}\,24'$	145	235	33	960		Tier ist aufgeregt.
$11^{h}\,24^{1}/_{2}'$						Einatmung beginnt.
$11^{h}\,26'$	142	218				Etwas Unruhe mit vorübergehender Blutdrucksteigerung.
$11^{h}\,31'$			35			
$11^{h}\,35'$	134	222		950	26	Blutdruck unblutig 115 mm.
$11^{h}\,40'$	121	197				Starke Nasensekretion.
$11^{h}\,44'$						Gaszufuhr abgestellt.
$11^{h}\,47'$	82	176				Aus der Trachea entleert sich Schaum.
$11^{h}\,48'$						Unruhe, Zuckungen.
$11^{h}\,51'$						Krampfartige Bewegung, reichlicher Speichelfluß.
$11^{h}\,55'$	112	166	148			Blutdruck unblutig 75 mm, Blut dunkel.
$11^{h}\,56'$	105	160	148			
$12^{h}\,3'$	61	152	100			Blutdruck unblutig, 20 mm.
$12^{h}\,13^{1}/_{2}'$	59	129				Sehr spärliche Atemzüge, fortwährend tonische Krämpfe.
$12^{h}\,15^{1}/_{2}'$						Atemstillstand.

Tabelle zu Versuch Nr. 24 (455).

Zeit	Blutdruck unblutig mm Hg	Atemfrequenz	Volumen	Tiefe	Bemerkungen
$2^{h}\,55'$					Tracheotomie, Einbinden der Kanüle.
$2^{h}\,58'$		19	540	28	
$3^{h}\,5'$	115				
$3^{h}\,10'$	87				
$3^{h}\,27'$		20	750	37,5	
$3^{h}\,29'$					Einatmung beginnt.
$3^{h}\,39'$					Einatmung abgestellt, Tier wird losgebunden u. auf Erdboden gesetzt.
$3^{h}\,43'$					Tier bewegt sich normal, nur ab und zu leichtes Taumeln.
$3^{h}\,46'$					Taumeligkeit nimmt zu.
$3^{h}\,49'$					Starke Speichelsekretion, psychische Unruhe.
$3^{h}\,58'$					Husten.

Tabelle zu Versuch Nr. 24 (455) (Fortsetzung).

Zeit	Blutdruck unblutig mm Hg	Atem-frequenz	Volumen	Tiefe	Bemerkungen
4h 5′					Springt geschickt vom Tisch, aber Sprung auf den Stuhl mißlingt. Läßt Harn und Kot. Häufiger Stellungswechsel.
4h 13′	55				
4h 26′		46			Leichte Zitterbewegungen d. Kopfes.
4h 35′	50				
4h 40′					Tier sehr schwach, zittert wie bei Frost.
5h 8′					Liegt dauernd apathisch da, ab und zu Zuckungen in einzelnen Muskeln. Bewußtsein anscheinend erhalten.
5h 15′					Blutdruck unmeßbar, Pfote rötet sich nach Ausdrücken nicht wieder; Tier fällt beim Versuch, zu gehen, hin.
5h 26′		28	590	21	Dauernde Krampfstöße in d. Rumpfmuskulatur.
6h		36			Anscheinend bewußtlos, Cornealreflexe abgeschwächt, Atmung flach.
6h 40′					Atemstillstand, Herz schlägt noch.

Versuch Nr. 25 (456).

Katze, 2,35 kg. Bei diesem Versuch war die Technik wie gewöhnlich: Tracheotomie, Einbinden einer Kanüle, Verbindung mit dem Ein- und Ausatmungsrohr und dem Atemventil. Jedoch erhielt das Tier kein Gift, um zu prüfen, ob die in den bisherigen Versuchen beobachtete Atemerregung tatsächlich auf das Gift zu beziehen war oder auf die mit der Atmung durch ein Röhrensystem notwendig verknüpfte Verschlechterung der Lungenventilation. Die Registrierung des Blutdruckes wurde unterlassen, weil es aus mehreren früheren Versuchen feststand, daß der Blutdruck durch derartige Blindversuche nicht wesentlich beeinflußt wird. Zur Messung der Atemgröße wurde von diesem Versuch an die schon erwähnte kleine Gasuhr zwischen Einatmungsventil und Außenluft eingeschaltet. Eine Umdrehung derselben (mit einer großen Präzisionsgasuhr geeicht) bedeutet 290 ccm. Bei den früheren Versuchen hatte es sich herausgestellt, daß die Einschaltung des Dreser-Jacobjschen Apparates die Ausatmung beträchtlich behindert und die Atemgröße und -frequenz beeinflußt. Deshalb muß die Verbindung mit einer Gasuhr als eine wesentliche Verbesserung der Methodik bezeichnet werden. Die Katze hatte eine beträchtliche Atemgröße (mehr als 1 l pro Minute). Es machte keinen Unterschied, ob sie unmittelbar durch die Kanüle oder durch die Gasuhr atmete, weder Frequenz noch Größe der Atmung wurde dadurch merklich geändert. Ohne erkennbare Veranlassung wechselten Perioden ruhiger und erregter Atmung miteinander ab. Ein Einfluß der Versuchsdauer war nicht zu erkennen. Daraus ist der Schluß zu ziehen, daß die Atmung durch die Einschaltung der Gasuhr nicht verändert wurde, und daß die in den vorigen Versuchen beobachtete allmähliche Vergrößerung der Atemgröße und -frequenz tatsächlich auf den eingeatmeten Dampf von Dichloräthylsulfid zu beziehen ist.

Tabelle zu Versuch Nr. 25 (456).

Zeit	Atemfrequenz pro Min.	Atemvolumen ccm/Min.	Tiefe	Bemerkungen
3h 35′				Beginn der Registrierung.
3h 40′	36	1020	28	Atmung ruhig.
3h 43′	144	2320	15	Atmung erregt.
3h 58′	42	1100	26	
4h 3′	48	1090	23	
4h 43′	48	1180	25	
5h 10′	48	1110	23	Nach 1/2stündiger Freigabe der Atmung (Öffnung des Kanülenrohres).
5h 20′				Schluß des Versuches.

Versuch Nr. 26 (457).

Katze, 2,0 kg. Es wird nur die Atmung registriert und das Tier nach Unterbrechung der Giftzufuhr losgebunden und frei beobachtet. Dauer 15 Minuten. Temperatur des Bades 63—66°, eingeatmete Menge **155** mg. Hervorzuheben ist, daß die Katze kurz nach Beginn der Einatmung Atemstillstand bekam, und daß während derselben die Atmung nach dem Cheyne-Stokesschen Typus verlief. — Wie in den vorigen Versuchen zeigte sich wieder als Giftwirkung zuerst Beschleunigung und Vertiefung der Atmung, dann kurz vor dem Tode das Gegenteil. Taumeliger Gang, Zuckungen und starke Sekretion der Atmungswege wie früher.

Sektion: Herz schlägt noch langsam, Lunge etwas blutreich, sonst ohne Besonderheiten. Gewicht 39 g = 19,5 g pro kg.

Tabelle zu Versuch Nr. 26 (457).

Zeit	Blutdruck unblutig mm Hg	Atemfrequenz	Größe	Tiefe	Bemerkungen
4h 20′	90				Vor dem Aufbinden gemessen.
4h 33′		33—96			Einatmung beginnt, zuerst Atemstillstand, dann Cheyne-Stokessches Atmen.
4h 48′					Unterbrechung der Giftzufuhr.
4h 55′					Tier losgebunden, Bewußtsein anscheinend erhalten, taumeliger Gang, starke Sekretion.
5h		118			
5h 3′					Krämpfe, die sehr oft wiederkehren.
5h 8′		114	1540	13,5	
5h 14′					Cornealreflexe abgeschwächt.
5h 17′		144	1110	8	
5h 29′					Hinterbeine gelähmt.
5h 50′					Liegt vollständig gelähmt auf der Seite.
5h 55′	35				
6h 5′		75			Atmung ruhiger, aber flach.
6h 54′		32			Seit längerer Zeit wieder Muskelzuckungen.
7h 30′		13			Tetanische Streckkrämpfe.
7h 35′					Atemstillstand.

Stellen wir die Ergebnisse der im vorhergehenden geschilderten und einiger ähnlicher Versuche mit höchsten Konzentrationen (Nebeln) nach steigenden Mengen zusammen, so ergibt sich folgende Tabelle:

Tabelle IV.
Einatmung höchster Konzentrationen von Dichloräthylsulfid.
Versuche an Katzen.

Versuch Nr.	Körpergewicht	Eingeatmete absolute Gesamtmenge		Einatmungsdauer	Produkt *ct* annähernd	Erscheinungen
	kg	mg	mg/kg	Min.		
456	—	—	—	—	—	Normalversuch, Atmung desto flacher, je frequenter.
455	1,55	25	16	10	25 000	Blutdruck sinkt langsam, Atemfrequenz gesteigert. Zentrale Störungen, Krämpfe, Tod nach 3 Stunden, 11 Minuten.
453	2,8	70	23	9	70 000	Blutdruck- und Pulsfrequenz sinken, Atemfrequenz und Atemgröße gesteigert, Atemtiefe wenig verändert, Tod nach 1 Stunde 37 Min.
454	2,8	75	27	10	75 000	Wie beim vorigen Versuch, Zuckungen und zentrale Störungen, Tod nach 2 Stunden.
459	1,95	90	46	20½	90 000	Tier ist schwach urethanisiert. Puls und Blutdruck wie vor, Atemfrequenz und Größe unverändert, dann abnehmend, Tiefe bleibt etwa gleich. Tod nach 5 Stunden.
451	2,05	100	49	19½	100 000	Wie 453, Krämpfe. Tod nach 50 Min.
457	2,00	155	78	15	155 000	Hauptsächlich in Freiheit beobachtet. Während der Gaszufuhr Atemstillstand. Blutdruck sinkt langsam, Atmung zuerst frequenter, Zuckungen und zentrale Störungen. Tod nach 3 Stunden.
461	2,70	285	106	17	285 000	Während der Gaszufuhr mehrfach Atemstillstand. Blutdruck, Puls, Atmung wie 453. Tiefe unverändert. Tod nach 49 Minuten.
460	1,75	ca. 400	230	19	400 000	Wie 453. Krämpfe. Tod n. 37 Min.
450	2,25	610	271	44	610 000	Wie 453. Krämpfe. Tod n. 50 Min.
448	2,05	725	353	22½	725 000	Krankes Tier. Tod nach 22 Min.

Vergiftungsbild beim Hund.

Ähnlich wie bei Katzen äußert sich die Vergiftung beim Hunde. Während der Einatmung scheint das Tier durch den Geruch belästigt zu werden und sich unbehaglich zu fühlen, bietet aber sonst außer Blinzeln keine auffallenden Erscheinungen. Am folgenden Tage ist das

Tier deutlich krank, verkriecht sich, frißt nicht, säuft viel; die Schnauze ist heiß, die Stimme belegt. Auffällig stark sind schon zu dieser Zeit die Hornhautveränderungen — wie überhaupt die Hornhaut des Hundes besonders empfindlich zu sein scheint; sie ist im Bereich der Lidspalte milchglasartig getrübt. Die Pupillen sind verengert, eine Erscheinung, die bei Katzen und Kaninchen nicht beobachtet wurde. In den nächsten Tagen nehmen die Erscheinungen an Stärke zu, aus der Nase entleert sich eitriger Schleim; der Hund hustet viel und bringt unter Würgen schleimigen, bisweilen blutigen Auswurf herauf, die Stimme wird fast völlig tonlos, zu der Erkrankung der Bindehäute gesellen sich die bei der Katze beschriebenen ähnlichen Schädigungen des Lidapparates. Der Tod tritt, wie aus folgender Tabelle hervorgeht, bei tödlichen Dosen spätestens in einer Woche, stets als Folge von Lungenerkrankungen ein.

Tabelle V.

Einatmung von Dichloräthylsulfid bei Hunden.

Versuch Nr.	Konzentration mg/m³ c	Zeit in Min. t	Produkt ct	Erscheinungen
1	50	16	800	Nach 1 Tag Husten, blutiger Auswurf, starke Hornhauttrübung. Tod nach 3 Tagen. Pseudomembranöse Auflagerungen in der Luftröhre, eitrige Bronchitis, Bronchopneumonie, Lungenblutungen.
2	50	20	1000	Tod nach 7 Tagen: Pseudomembranen und jauchige Gangrän in Kehlkopf und Luftröhre, hämorrhagische Bronchopneumonie.
3	50	30	1500	Tod nach 4 Tagen: Pseudomembranen und starke Injektion in Kehlkopf und Luftröhre, Bronchopneumonie, Lungenödem.
4	50	30	1500	Überlebt nach schwerer Erkrankung der Atemwege.
5	50	60	3000	Tod nach 2 Tagen: Pseudomembranen in Luftröhre, Bronchitis, Gastritis.
6	150	20	3000	Tod nach 4 Tagen: Schwerste Erkrankung, wie 3. „Milchglastrübung" der Augen, Lunge stark vergrößert, Emphysem, Bronchien voll Eiter.

Vergiftungsbild beim Affen.

Beim Affen beobachtet man nach kleinen Giftdosen (150 ct) schon nach einer Stunde Lichtscheu und etwas Speichelfluß. Nach 8 Stunden werden die Augen meist geschlossen gehalten; wie aus dem häufigen Reiben der Augen mit den Händen hervorgeht, scheinen auch andere subjektive Beschwerden zu bestehen. Nach 12 Stunden ist das Allgemeinbefinden deutlich herabgesetzt. Die Hornhauttrübung ist

nach 3 Tagen fast völlig verschwunden; auch sonst keine Krankheitserscheinungen mehr nachweisbar. Bei schwereren Vergiftungen, von 500 *ct* an, entsprechen Krankheitsbilder und Sektionsbefunde durchaus den beim Hund beobachteten. Als Beispiele mögen die folgenden Versuche dienen. Verwendet wurden nur Tiere, die auf Tuberkulinimpfung negativ reagierten.

Tabelle VI.

Einatmung von Dichloräthylsulfid, Versuche an Affen.
(F. Flury, O. Pfungst, K. Wachtel, J. Gattner.)

Vers. Nr.	Art	Konzentrat. mg/m³ *c*	Zeit in Minuten *t*	Produkt *ct*	Erscheinungen
1	Makak (erwachsen)	0,5	200	100	Versuch im konstanten, strömenden Luftgemisch. Während des Versuches und in den nächsten 3 Tagen keinerlei auffallende Erscheinungen.
2	Makak (kleines Tier)	1	150	150	Strömungsversuch wie vor. Sehr leichte tägige Erkrankung, Appetitlosigkeit, keine bleibende Schädigung.
3	Makak (erwachsen)	2,5	200	500	Strömungsversuch, leichte Hornhauttrübung, geringe Bronchitis, Tier überlebt.
4	Rhesus	2,5	600	1500	Strömungsversuch, Tod nach 10 Stunden am Ende des Versuches. (Tier war tuberkulös.)
5	Makak	5	150	750	Strömungsversuch. Leichte Erkrankung, Tier überlebt.
6	Meerkatze	20	25	500	Erkrankt in der folgenden Nacht. Erbrechen, starke Sekretion aus Augen, Maul und Nase. Bronchopneumonie. Laryngitis von zweiwöchiger Dauer, dann allmählich Erholung. Wird nach 2 Monaten getötet.
7	Meerkatze	50	10	500	Schwere Erkrankung, Hornhauttrübung, Bronchopneumonie, Durchfälle. Tier überlebt länger als 3 Wochen, Sehvermögen stark herabgesetzt.
8	Rhesus	50	20	1000	Tod nach 8 Tagen. Starke Hornhauttrübung, Pseudomembran in Kehlkopf und Bronchien, hämorrhagische Bronchopneumonie.

Von besonderem Interesse ist die Beobachtung, daß bei längerem Aufenthalt in Konzentrationen von 1 mg im Kubikmeter, also $^1/_{1000}$ mg im Liter, deutliche Krankheitserscheinungen, wenn auch leichter Art auftreten. Daraus geht die außerordentliche hohe Giftwirkung des Dichloräthylsulfids hervor, die wohl von keiner anderen bis heute bekannten flüchtigen Substanz übertroffen wird.

Vergiftungsbild beim Kaninchen.

Das Kaninchen zeigt während der Einatmung tödlich wirkender Mengen in Konzentrationen bis zur Luftsättigung (500 mg im Kubikmeter) meist überhaupt keinerlei Veränderungen. Bei den höheren Konzentrationen tritt gelegentlich bei manchen Tieren häufigerer Lidschluß auf. Im übrigen fallen aber alle Erscheinungen von seiten des Atmungsapparates am lebenden Tier noch weniger in die Augen als bei Katzen und Hunden, wenngleich sie sonst gleichartig sind. Dies geht u. a. aus folgender Zusammenstellung hervor:

Tabelle VII.

Einatmung von Dichloräthylsulfid bei Kaninchen.

(K. Wachtel.)

Eine größere Anzahl von Kaninchen (25 Stück) wurden in einem Versuch einer nicht tödlichen, aber schwerkrank machenden Konzentration von Dichloräthylsulfid ausgesetzt (Versuchsraum 16 cbm Inhalt, Konzentration im Kubikmeter 25 mg, Versuchsdauer 30 Minuten, *ct* = 750). Die Tiere wurden nach Ablauf verschieden langer Zeit durch Nackenschlag getötet.

Lfd. Nr.	Getötet nach		Luftröhre	Lunge
	Tag	Std.		
1		2	Sehr geringe Injektion.	Normal.
2		2	Sehr geringe Injektion.	Normal.
3		4	Sehr geringe Injektion.	Deutliche Blähung, Randemphysem, einige punktf. Blutungen.
4		4	Deutliche Injektion.	Hyperämie, mikroskopische Blutaustritte in den Bronchien, zellige Infiltration des Gewebes.
5		6	Stärkere Injektion als vorher.	Starke Hyperämie.
6		6	Deutliche Injektion.	Oberfläche leicht gefleckt, helle u. blutreiche Partien wechselnd.
7	1		Stark injiziert.	Blutreich.
8	1		Stark injiziert.	Kleine Blutungen, fleckiges Randemphysem, zahlreiche Leukocyten im Gewebe.
9	2		— —	Dunkelrot, geringes Ödem.
10	2		Mit schaumiger Flüssigkeit gefüllt.	Vergrößert, gefleckt, geringes Ödem.
11	3		Geringe Membranbildung.	Emphysem, schwaches Ödem, kleine pneumonische Herde.
12	3		Voll Schaum, Trachea und Bronchien stark gerötet.	Emphysem.
13	4		Trachea injiziert, keine Membranen.	Ödem, starke Hyperämie (mikroskopisch: ausgedehnte Blutungen in Alveolen u. Bronchien.
14	4		Mit Schaum gefüllt.	Emphysem (mikroskopisch: zahlreiche fleckige Blutungen, Blut in Bronchien.

Tabelle VII (Fortsetzung).

Lfd. Nr.	Getötet nach		Luftröhre	Lunge
	Tag	Std.		
15	5		Bis in die Bronchien sehr stark gerötet.	Hyperämie, Blutungen.
16	5		Injektion.	Emphysem in allen Lappen, stellenweise Blutungen.
17	6		Leicht injiziert.	Hyperämie, kein Emphysem.
18	6		Stark injiziert, besonders unten.	Mäßige Hyperämie, kein Ödem und kein Emphysem.
19	7		Stark injiziert.	Emphysem, Hyperämie.
20	7		Leichte Rötung.	Geringes Emphysem, mäßige Hyperämie.
21	8		Leichte Rötung.	Emphysem und fleckige Zeichnung, Blutungen (mikroskopisch: Bronchopneumonie, stark zellige Infiltration).
22	8		Leichte Rötung.	Blutungen, Emphysem, vermehrte Konsistenz.
23	21		Leichte Rötung.	Emphysem, Oberfläche bunt gefleckt (mikroskop'sch: rundzellige Infiltrate der Alveolarwände).

Vergiftungsbild bei der Maus.

An weißen Mäusen sieht man während der Vergiftung nichts Besonderes und auch später ist außer Hornhauttrübung und Verklebung der Augen durch eintrocknendes Sekret, sowie Struppigwerden des Haarkleides nichts Merkwürdiges wahrzunehmen. Auffällig ist in der Rekonvaleszenz ein Haarverlust am Scheitel zwischen den Öhrchen in Form einer ausgesprochenen Kahlheit. Der Sektionsbefund ist ähnlich wie bei den größeren Tieren.

Vergiftungsbild beim Menschen.

Die Wirkung von Dichloräthylsulfid auf den Menschen soll hier nicht besprochen werden, da diesem Abschnitt ein besonderes Kapitel gewidmet ist. Wie nicht anders zu erwarten, decken sich die bei Menschen beobachteten Krankheitserscheinungen und Sektionsbefunde in fast allen wesentlichen Punkten mit dem Tierversuch. Nur im Verhalten der Haut tritt ein Unterschied zwischen Mensch und Tier deutlich hervor. Die Wirkung auf die Haut wird deshalb noch eingehend besprochen werden.

Die vorhergehende Zusammenstellung von Tierversuchen läßt erkennen, daß es sich bei dem Dichloräthylsulfid um ein sehr wirksames Gift handelt. Seine Eigentümlichkeit liegt darin, daß die Einatmung

tödlicher Dosen nicht die Erscheinungen akuter Vergiftung auslöst, sondern einen Krankheitszustand nach sich zieht, der nach wechselnder Zeit zum Tode führt bzw. führen kann. Aus diesem Umstand geht auch die Schwierigkeit hervor, für dieses Gift die zur tödlichen Vergiftung erforderliche Menge zahlenmäßig genau festzusetzen. Denn durch die lange Dauer besteht die Möglichkeit, daß sich Krankheiten hinzugesellen, die den Tod herbeiführen; andererseits kann der Organismus unter günstigen Bedingungen auch die Folgen schwerer Vergiftungen überwinden. Bei Katzen hat die länger dauernde Einatmung höherer Konzentrationen (0,125 g im Kubikmeter mehr 10—20 Minuten lang eingeatmet) regelmäßig tödliche Wirkung. Die dabei eingeatmeten Dosen sind somit weit geringer als die zu tödlicher Vergiftung notwendigen Mengen wohl aller bekannteren gasförmigen Gifte. Aus den Versuchen ergibt sich z. B. für die Katze bei Einatmung des Giftes eine letale Dosis von weit weniger als ein Milligramm für das Kilogramm Körpergewicht.

Ein einfaches Rechenexempel zeigt, daß bei der Vergiftung durch Einatmung kleiner und mittlerer Dichloräthylsulfidmengen die resorptive Quote nicht wesentlich in Betracht kommt, daß vielmehr der Tod ausschließlich auf die Lungenschädigung bzw. auf deren Folgezustände zurückgeführt werden muß. Nehmen wir an, ein Kaninchen von 1500 g Körpergewicht habe 20 Minuten lang eine Giftatmosphäre von 60 mg im Kubikmeter eingeatmet, also eine sicher tödliche Menge. Bei einem Minutenatemvolumen von 500 ccm hätte das Tier demnach in 20 Minuten 10 l Luft durch seine Lungen streichen lassen; in dieser Luftmenge sind 0,6 mg enthalten. Selbst unter den Voraussetzungen, daß alles Dichloräthylsulfid aus der Einatmungsluft quantitativ absorbiert und durch die Lunge dem Kreislauf zugeführt worden sei — was beides sicher nicht zutrifft — hätte das Tier 0,6 mg = 0,4 mg pro Kilogramm Körpergewicht aufgenommen, das ist eine Menge, die kaum den 20. Teil der intravenös tödlichen Dosis ausmacht.

Diese Menge ist, wie schon angedeutet, sicher nach viel zu hoch; wir dürfen uns deshalb nicht wundern, wenn wir bei der Vergiftung durch Einatmung geringer Mengen die im vorhergehenden Teil geschilderten resorptiven Wirkungen vermissen. Erst bei Einatmung größter Mengen in weit übertödlicher Dosis treten, in gleicher Weise wie nach der intravenösen Injektion, die resorptiven Vergiftungserscheinungen auf.

Pathologische Anatomie der Atemwege.

Die wichtigsten pathologisch-anatomischen Befunde bei der Einatmung bieten die Atmungsorgane. Als erste allgemeine Veränderung findet sich auch nach sehr geringen Giftmengen Blähung der

Lunge, die sich besonders nach hohen Dosen in kürzester Zeit bis zum hochgradigen **Emphysem** steigert (vgl. Abb. 2). Hierbei kann die Lungenoberfläche normal sein, Luftröhre und Bronchien weisen noch keine entzündlichen Veränderungen auf.

Abb. 2. Katzenlunge (Dichloräthylsulfid). Emphysem. Ödem nur um die großen Gefäße.

Hyperämie der Lungen kommt bei höchsten Konzentrationen schon in der ersten Stunde, bei mittlerer Konzentration nach 4—6 Stunden zur Beobachtung und besteht mehrere Tage lang; die nach Ablauf der ersten Tage häufig festgestellte stärkere Durchblutung der Lunge dürfte in der Regel auf den Beginn bronchitischer oder pneumonischer Prozesse zurückzuführen sein. Schon in der ersten Stunde können **Blutungen** verschiedenen Umfanges auftreten (vgl. Abb. 3). Häufig ist hämorrhagischer Infarkt.

Abb. 3. Katzenlunge nach Dichloräthylsulfideinatmung. Alveoläre Blutungen.

Die vom 3. bis 4. Tage an auftretenden sekundären Prozesse sind in der Regel **Bronchitis** und **Bronchopneumonie**, letztere meist hämorrhagischer Natur.

Lungenödem wird seltener beobachtet. Während der Einatmung höchster

Konzentration kann es akut eintreten, nach kleineren und mittleren Konzentrationen kommt stellenweise Ödem ab und zu vor. Es gehört jedenfalls nicht in das regelmäßige Vergiftungsbild.

Ergibt sich schon daraus ein wesentlicher Unterschied von der Phosgenvergiftung, so finden wir noch größere Verschiedenheit im Verhalten der oberen Atemwege.

Mund-, Nasen- und Rachenschleimhaut zeigen bei der Einwirkung von Dichloräthylsulfid schon nach wenigen Stunden Rötung, Schwellung, später Nekrose, Epithelverlust, Blutungen.

An Kehlkopf und der Luftröhre findet man in der Regel am dritten Tage Entzündungsvorgänge, zunächst Rötung, Schwellung, dann Blutaustritte und nekrotische Prozesse, die besonders beim Hund und beim Affen zur Entstehung von eitrigen Belegen und zusammenhängenden, leicht abziehbaren Pseudomembranen führen. Ihre Bildung wird durch bakterielle Infektion der nekrotischen Massen bedingt und gefördert (vgl. Abb. 4).

Ps

Abb. 4. Luftröhre vom Hund. Pseudomembranbildung (*Ps*) nach Einatmung von Dichloräthylsulfid.

Wirkung auf die Haut.

Versuche an Tieren.

Die folgenden Versuche geben ein Bild der Erscheinungen, die sich an die Aufbringung unverdünnter Substanz auf eine Hautstelle anschließen.

Versuch Nr. 27 (230).

(Th. A. Maaß.)

Einem Kaninchen wird auf die linke Ohrmuschel 1 Tropfen Dichloräthylsulfid aufgebracht. Nach 4 Stunden ist das behandelte Ohr gerötet, stark geschwollen und hängt schwer herab. Am folgenden Tage zeigt es hochgradiges Ödem. Nach 3 Tagen bilden sich nässende Flächen auf der Außen- und Innenseite der Ohrmuschel, die starke Schwellung besteht noch. Am vierten Tag wird das Tier

tot aufgefunden; die bei der Sektion festgestellten Veränderungen der Atmungsorgane (Hyperämie, marmoriertes Aussehen der Lunge, Bronchitis) weisen auf Einatmung von Sulfid als Todesursache hin.

Ein anderes Kaninchen wird ebenso mit unverdünntem Sulfid behandelt. Nach 4 Stunden hängt der stark geschwollene und gerötete linke Löffel herunter; wohl infolge Berührung beider Löffel miteinander zeigt auch der rechte Schwellung und Rötung. 2 Tage später sind beide Löffel stark ödematös, 3 Tage später treten nässende, leicht verschorfte Stellen auf; am vierten Tage geht das Tier zugrunde. Auch hier zeigen schwere Lungenveränderungen (eitrige Bronchopneumonie), daß das Tier der Dampfwirkung erlegen ist.

Wenn man geringere Mengen verwendet, läßt sich der Verlauf der Hautschädigung längere Zeit hindurch verfolgen.

Versuch Nr. 28 (230).

(Th. A. Maaß.)

Auf das linke Ohr eines Kaninchens wurde ein Tropfen einer 10 proz. Lösung von Dichlordiäthylsulfid in Petroläther (etwa 2 mg entsprechend) aufgebracht; der Tropfen verbreitete sich über einen etwa zweimarkstückgroßen Bezirk. Nach 4 Stunden war nur Rötung, keine Schwellung wahrnehmbar. Am folgenden Tag starkes Ödem. Dritter Tag noch starkes Ödem, leichte Epidermisabhebungen. Vierter Tag ausgedehnte nässende Fläche. Fünfter Tag ganzer Bezirk mit Schorfen belegt; an der Innenseite der Ohrmuschel beginnende Geschwürsbildung. 8. Tag zunehmende Verhärtung. 17. Tag markstückgroße Perforation der Ohrmuschel. 21. Tag Ränder der Perforationswunde sezernierend. 24. Tag rundherum beginnende Heilung.

Am rechten Ohr desselben Tieres, das in entsprechender Weise mit einer 1 proz. Lösung behandelt worden war, trat ebenfalls eine starke nekrotisierende Hautschädigung ein. Das diffuse Ödem fehlte; der Prozeß ging weniger in die Tiefe und führte nicht zur Perforation.

In Verdünnungen von 1 : 1000 war das Dichlordiäthylsulfid an der Ohrmuschel des Kaninchens noch deutlich wirksam, während Verdünnungen von 1 : 10 000 keine merkliche Veränderung bewirkten.

Daß die Wahl des Lösungsmittels nicht gleichgültig ist, lehrt folgender Versuch:

Versuch Nr. 29 (314).

(Wieland.)

Auf dem mittels Schwefelstrontium enthaarten Rücken eines Kaninchens wurde an symmetrischen Stellen durch Tupfen mit einem Glasstabe je eine kleine Menge einer 10 proz. Sulfidlösung in Leinöl und in Benzol aufgebracht. Am folgenden Tage war an der mit der öligen Lösung betupften Stelle ein beetartig erhabener, pfenniggroßer Fleck entstanden, während sich an der anderen Stelle (Benzol) eine unregelmäßige und diffus verlaufende Schwellung erkennen ließ, deren weitere Umgebung gleichmäßig rosarot gefärbt war.

Das verschiedene Verhalten der Haut erklärt sich aus der verschiedenen Flüchtigkeit und Viscosität des Lösungsmittels.

Die Wahl des Versuchstieres spielt nach unseren Erfahrungen an verschiedenen Tierarten keine besondere Rolle: überall sind die wesentlichen Züge übereinstimmend zu beobachten. Immerhin ist das Bild bei manchen Tieren in Einzelheiten besser ausgeprägt. Als recht brauchbar hat sich der enthaarte Rücken der Katze erwiesen. Getigerte und gefleckte Tiere zeigen schönere Bilder als weiße, rote und schwarze.

Versuch Nr. 30 (314).

(Wieland.)

Der enthaarte Rücken einer buntgefleckten Katze wird an zwei verschiedenen Stellen mit einer 10 proz. und einer 1 proz. Lösung von Dichlordiäthylsulfid in Leinöl betupft. Die mit der stärkeren Lösung behandelte Stelle stellt sich am nächsten Tage als leicht erhabener, reinweißer, anämischer Bezirk dar, der von einem roten, scharf nach außen abgegrenzten Hof umgeben ist (Durchmesser 13 mm). Die Schwellung geht im Laufe der folgenden Tage zurück, während sich die anämische Fläche vergrößert hat. Am dritten Tage beginnt sich die Epidermis in Form von bräunlichen Schüppchen in der Mitte abzuheben. Im Laufe der nächsten Tage bildet sich ein Schorf, unter dem fortschreitende Heilung eintritt. Ganz analog, nur quantitativ geringer waren die Erscheinungen an der zweiten,

Abb. 5. Begasungsapparat (Wieland).

mit schwächerer Lösung behandelten Stelle. Dieser deutliche Unterschied war auch während des ganzen Verlaufes bis zur Abheilung erkennbar. Mit der Abheilung kommen in der Umgebung der Hautverletzung schwärzliche Pigmentablagerungen zur Entwicklung, die noch wochenlang bestehen bleiben.

Von der Wahl der Hautstelle hängt es ab, welche Teilerscheinungen der Schädigung in den Vordergrund treten. So tritt beispielsweise das Ödem, das am Katzenrücken nur als Quaddel erscheint, an anderen Hautstellen, wie z. B. am Kaninchenohr, nach gleichen Mengen in beträchtlicherer Ausdehnung auf. An der Bauchhaut der Katze läßt sich stärkere ödematöse Durchtränkung der Haut und des Unterhautbindegewebes deutlich feststellen.

Wenn man auf die enthaarte Bauchhaut unverdünntes Dichloräthylsulfid in der Menge von wenigen Milligramm aufträgt, so entstehen nach einem Tage fleckig gerötete Stellen, die höckerig zusammengezogen sind und gewöhnlich

leicht nässen. Nach 2 Tagen erscheinen die nässenden Flächen vergrößert, Querwelle und Längsfalten sind deutlich ausgeprägt. In der Folge treten blutunterlaufene Stellen im betroffenen Bezirk auf, die sich allmählich braun verfärben.

Für das Vorhandensein von Blutaustritten spricht übrigens auch die auch am Rücken regelmäßig beobachtete, gelbliche bis bräunliche Verfärbung nach Dichloräthylsulfid-Einwirkung.

Von 9 Katzen, die an der Bauchseite mit unverdünntem Dichloräthylsulfid behandelt worden waren, gingen 7 innerhalb weniger Tage unter eitrig-geschwürigen Prozessen der Bauchhaut zugrunde. Auch bei Hautschädigungen spielen infektiöse Prozesse eine Rolle, indem sie zur Verschlimmerung der örtlichen Erscheinungen beitragen und dadurch unter Umständen auch den Tod herbeiführen. Als Beispiel hierfür kann folgender Versuch dienen.

Abb. 6. Sättigungsgefäß *c* von oben.

Versuch Nr. 31 (544).

(Th. A. Maaß.)

Ein Hund, weißer Terrier, 3800 g Körpergewicht, erhält auf die rechte Leistenbeuge einen Tropfen Dichlordiäthylsulfid unverdünnt. Zur Vermeidung von Lecken und zur Ruhigstellung hatte das Tier vorher 0,2 g Morphin unter die Haut gespritzt bekommen. Am folgenden Tage zeigte sich nur geringe Rötung; erst am 5. Tage werden starke Schwellung und Rötung der behandelten Hautstelle beobachtet mit den Zeichen entzündlicher Reaktion. Diese Erscheinungen nehmen zu und am 6. Tage zeigt sich ein tiefes, eitrig belegtes Geschwür. Dasselbe greift in den folgenden Tagen weiter um sich; der Prozeß geht auch auf die linke Seite über. Nach 2 Wochen mußte das Tier getötet werden, weil der ganze Bauch und die Innenseite beider Oberschenkel in eine jauchige Geschwürsfläche verwandelt waren.

Abb. 7. Sättigungsgefäß *c* von vorn. „Gasente".

Wie oben erwähnt, werden bei Tieren, die einer Dichlordiäthylsulfid-Atmosphäre ausgesetzt waren — abgesehen von der weißen Maus —, im allgemeinen keine Hautschädigungen beobachtet; beim enthaarten Tier dagegen lassen sie sich in ähnlicher Weise wie beim Menschen leicht nachweisen. Zur experimentellen Erzeugung wurde der auf S. 407 abgebildete Apparat verwendet (vgl. Abb. 5, 6 u. 7).

Begasungsversuche.

Der Luftstrom wird in einem Chlorcalciumturm *a* getrocknet, mit einem sog. Differentialmanometer *b* gemessen und im Sättigungsgefäß *c* mit Dichloräthylsulfid gesättigt. *c* ist ein mit Glaswolle gefülltes U-Rohr von besonderer Form, das in einem Wasserbad steht. Der mit dem giftigen Dampf beladene Luftstrom tritt schließlich in die Begasungsglocke *d*, deren offener Tubus (von 10 mm Durchmesser) bei der Begasung sanft auf die Haut aufgesetzt wird.

Der Luftstrom hatte in der Regel eine Geschwindigkeit von 1—3 l in der Minute. Die Geschwindigkeit hat, wie Vorversuche gezeigt haben, innerhalb dieser Grenzen keinen erkennbaren Einfluß auf die Wirkung; gewöhnlich wurde ein Luftstrom von 2 l in der Minute gewählt. Über die Ergebnisse solcher „Begasungsversuche" an der enthaarten Rückenhaut von Kaninchen gibt folgende Zusammenstellung Aufschluß:

Tabelle VIII.

Wirkung von Dichlordiäthylsulfid-Dämpfen auf die enthaarte Kaninchenhaut.

(H. Wieland, Lübbert und W. Ext.)

Versuch Nr.	Haarfarbe	Temperatur des Sättigungsgefäßes	Einwirkungsdauer in Min.	Ergebnis
1	Weiß-schwarz gefleckt	18°	2	Nach 1 Tag: eben schwach sichtbare Rötung.
				„ 2 Tagen: Rötung verschwunden.
2	Weiß-schwarz gefleckt	18°	5	„ 1 Tag: Deutliche Rötung, leichte Schwellung.
				„ 2 Tagen: Spur einer Rötung.
				„ 3 Tagen: fleckige Rötung.
				„ 4 Tagen: leichte Abschilferung. Rötung verschwunden.
				„ 7 Tagen: Haut nahezu normal.
3	Rotblond	18,5°	8	„ 1 Tag: schwache Rötung, keine Schwellung.
				„ 2 Tagen: schwache Rötung, kein Ödem.
				„ 3 Tagen: schwache fleckige Rötung.
				„ 4 Tagen: Haut normal.
4	Weiß	22°	10	„ 4 Stunden: deutliche Rötung und Schwellung.
				„ 1 Tag: leichte Rötung, deutliche Schwellung.
				„ 2 Tagen: scharf abgegrenzte Rötung.

Tabelle VIII (Fortsetzung).

Versuch Nr.	Haarfarbe	Temperatur des Sättigungsgefäßes	Einwirkungsdauer in Min.	Ergebnis
5	Sandgrau (hasenfarbig)	40°	2	Nach 1 Tag: fleckige Rötung. „ 2 Tagen: unbedeutende Schwellung, leichte Rötung. „ 3 Tagen: feine Borken.
6	Schwarz	40°	3	„ 1 Tag: schwache Rötung und Schwellung. „ 2 Tagen: umschriebene Rötung u. Schwellung. „ 3 Tagen: Haut leicht gelblich verfärbt.
7	Schwarz	40°	5	„ 1 Tag: Rötung und beetartige Schwellung. „ 3 Tagen: Haut braunrot verfärbt, mit Borken bedeckt. „ 5 Tagen: keine Veränderung. „ 6 Tagen: beginnende Ablösung der Borken.
8	Rotblond	50°	1	„ 1 Tag: fleckige Rötung, keine „ 2 Tagen: leichte Rötung. „ 3 Tagen: fleckige Rötung. „ 4 Tagen: keine erkennbaren Veränderungen mehr.
9	Weiß	100°	10	„ 4 Stunden: starke Schwellung und Rötung in weiter Umgebung. „ 1 Tag: Begasungsstelle weiß, anämisch; ganze Rückenhaut stark geschwollen nnd gerötet.

Aus den Versuchen geht hervor, daß ein bei Zimmertemperatur mit Dichlordiäthylsulfid-Dampf gesättigter, also etwa 0,5 mg im Liter enthaltender Luftstrom schon in der kurzen Zeit von 2 Minuten leichte Hautschädigungen am Kaninchen hervorzurufen vermag. (Wenige Atemzüge aus einem solchen Luftstrom wären hinreichend, bei allen Versuchstieren tödlich verlaufende Erkrankungen hervorzurufen.) Bei den hohen Konzentrationen der beiden letzten Versuche (Nr. 8 und 9) handelt es sich um keine reine Gasschädigung, da bei dieser Temperatur des Sättigungsgefäßes Nebelbildung beobachtet wird.

Eine andere, weniger exakte Methode zur Prüfung der Dampfwirkung besteht darin, daß man den aus geringen Mengen des flüssigen Dichlordiäthylsulfids sich entwickelnden Dampf auf die Haut einwirken läßt. Durch eine geeignete Zwischenschicht muß man die unmittelbare Berührung der Flüssigkeit mit der Haut vermeiden.

Versuch Nr. 32.

(Wieland und Lübbert.)

Auf dem enthaarten Rücken eines Kaninchens wurde eine etwa fingerdicke Schicht entfetteter Watte aufgelegt und mit Hilfe von Köperstreifen, die am Bauch mit Mastix angeklebt waren, fixiert. Durch eine fensterartige Öffnung im Verband wurde auf die Watte ein Tropfen rotgefärbten Dichlordiäthylsulfids gegeben.

18 Stunden später zeigte sich nach Abnahme des Verbandes starke Rötung und Schwellung fast des ganzen enthaarten Bezirkes; in der Mitte der geröteten Fläche hob sich eine talergroße weiße Stelle ab. Bei der Berührung ließ sich die Epidermis als feines Häutchen vom Aussehen der Schalenhaut eines Hühnereies wegwischen, so daß die Cutis bloßlag. Auf der Oberfläche derselben befand sich etwas klares, seröses Exsudat.

Solche Epidermisabhebungen lassen sich leichter an der Katzenhaut erzeugen; die Entstehung der Dichloräthylsulfiddampfschädigung bei dieser Tierart wurde in nachstehend geschilderter Weise verfolgt.

Abb. 8. Katzenhaut (rasiert). Normal.

Abb. 9. Katzenhaut. Einwirkung von Dichloräthylsulfid-Dampf. Bei 40° gesättigt, 5 Minuten lange Einwirkung. Nach 6 Stunden: Beginnende Nekrose, Exsudat, Leukocytenansammlung.

Abb. 10. Katzenhaut (Behandlung wie Abb. 9). Nach 1 Tag: Abhebung der Epidermis.

Abb. 11. Katzenhaut (Behandlung wie Abb. 9). Nach 3 Tagen: Nekrose der Hautoberfläche.

Versuch Nr. 33.
(Wieland und Lübbert.)

Eine grau getigerte Katze wurde am Rükken rasiert und mehrere Tage später an einer Stelle des Rückens 5 Minuten lang mit einem bei 40° mit Dichlordiäthylsulfid gesättigten Luftstrom begast. Diese Begasung wurde während der folgenden Tage wiederholt. 6 Stunden nach der letzten Begasung wurde das Tier getötet.

Die einzelnen Hautstellen und ein Stück unbehandelter Haut wurden nach verschiedenen Zeiten entnommen und sofort histologisch untersucht. Auf diese Weise wurden Bilder erhalten, die die Hautveränderungen nach Einwirkung des Giftes deutlich erkennen lassen (vgl. Abb. 8—11).

Versuche am Menschen.

Die Eigenschaften des Dichlordiäthylsulfids bringen es mit sich, daß Personen, die mit dem Stoff umgehen, gelegentlich Schädigungen an der Haut erleiden; solche Beobachtungen sind auch im Laufe dieser Arbeiten gemacht worden.

Bei diesen zufälligen Laboratoriumsverletzungen läßt sich die Entwicklung und der Ablauf sehr gut verfolgen. Dagegen erfahren wir dabei nur selten etwas über Zeitpunkt und nähere Umstände des Traumas, wohl nie etwas Genaueres über die Menge des Giftes. Deshalb haben wir zur Ergänzung unserer Beobachtungen auch Versuche mit genauer bestimmten Mengen angestellt.

Versuch Nr. 34.

12 männlichen Personen im Alter von 20—40 Jahren und von verschiedener Haarfarbe und Hautpigmentierung wurde auf die Haut der Streckseite eines Unterarmes mit Hilfe eines Stecknadelkopfes eine kleine Menge Dichlordiäthylsulfid (0,8—1 mg) aufgebracht. Das Tröpfchen verteilt sich schnell auf der Haut und ist nach längstens 8 Minuten verschwunden.

Abb. 12. Hautschädigung durch 1 mg Dichloräthylsulfid. Ringblase. 24 Stunden nach dem Betupfen.

Abb. 13. Hautschädigung durch Dichloräthylsulfid. 48 Stunden nach der Einwirkung.

In den ersten 2—3 Stunden nach der Auftragung des Stoffes fehlten objektive Erscheinungen vollständig. In keinem Falle wurde während dieser Zeit irgendeine besondere subjektive Empfindung, Schmerz, Brennen, Jucken oder dergleichen wahrgenommen. Die ersten Erscheinungen zeigten sich erst nach etwa 4 Stunden. Nach 4—6 Stunden war bei jeder Versuchsperson ein deutlich abgegrenzter, etwa zehnpfennigstückgroßer, roter Fleck entstanden; bei einem Teil war die gerötete Stelle leicht über die Oberfläche der Haut erhaben. Die Hautstelle zeigt nicht das lebhafte Rot der Entzündung, sondern einen

Abb. 14. Hautschädigung durch Dichloräthylsulfid. 3 Wochen nach der Einwirkung.

dunkleren, mehr ins Bläuliche spielenden Farbton. Auch sonst fehlen die Zeichen der Entzündung. Es besteht nur leichte Druckempfindlichkeit. Auf Druck mit einer Glasplatte verschwindet die Rötung vollständig.

Im Laufe von 24 Stunden, selten später, bis etwa 36 Stunden, hebt sich die Haut in Form einer Blase von der Unterlage ab. Häufig beginnt diese Erscheinung mit der Entstehung eines Kranzes von kleinsten Bläschen, die einen weißen anämischen Bezirk umschließen. Allmählich vereinigen sich die Bläschen zu einem wallartigen Blasenring (vgl. Abb. 12, 13 und 14), aus dem schließlich eine einzige in der Mitte des roten Fleckes liegende Blase von der Größe einer Haselnuß hervorgeht. Ausgeprägte individuelle Unterschiede zeigten sich nicht.

Der weitere Verlauf der Hautschädigung hängt davon ab, ob Infektion dazu tritt oder nicht. Wenn die Infektion fehlt, verlaufen die Hauterscheinungen etwa in folgender Weise.

Versuch Nr. 35.

Die Versuchsperson, schwarzhaariger junger Mann, war aus der obigen Reihe. Am Tage nach der Aufbringung des Dichlordiäthylsulfids entsteht eine Blase von etwa 1,5 cm Durchmesser in der Mitte eines etwa markstückgroßen roten Flecks. Am 2. Tag ist die Blase größer, stärker gefüllt, und von länglich-ovaler Form. Auffallend geringe Rötung in der weiteren Umgebung. Am 4. Tage ist die Blase geplatzt. Am 6. Tag schwache Rötung in der Umgebung; es besteht leichter Juckreiz. Am 9. Tage ist keine weitere entzündliche Reaktion vorhanden; Schmerz fehlt, geringes Jucken. Am 16. Tage wird die oberflächliche Borke abgestoßen; die darunter liegende Stelle ist überhäutet und trocken.

Ein weiteres Beispiel einer etwas schwereren Schädigung, bei der die Entstehung und Ausbildung genauer verfolgt werden konnten, gibt der folgende Versuch. Dieser Versuch wurde ausgeführt, um die Schutzwirkung des Chlorkalkes genauer zu studieren.

Versuch Nr. 36.

Ein Tropfen Dichlordiäthylsulfid (etwa 15—20 mg) wurde mit einem Glasstäbchen einem braunhaarigen, jungen Mann auf die Streckseite des linken Unterarmes aufgebracht. Nach $1^1/_2$ Minuten war die Flüssigkeit von der Haut verschwunden. Genau 2 Minuten nach der Aufbringung des Tropfens wurde auf der Hautstelle etwas trockener Chlorkalk verrieben. $4^1/_2$ Stunden später an der betreffenden Stelle ein gleichmäßig düster-roter, eirunder Fleck von ziemlich scharfer Umgrenzung. Bei der Beobachtung einer kleinen mit Nelkenöl bestrichenen Randpartie des Fleckes im binocularen Mikroskop zeigten sich die aus der Tiefe aufsteigenden Capillarschlingen der Haut prall gefüllt und hochrot, während an benachbarten Stellen der unveränderten Haut einzelne Capillaren nicht erkennbar waren.

Nach 24 Stunden ist die Rötung etwas geringer; die Hautstelle ist leicht erhaben. Beim Darüberstreichen ist die Stelle etwas empfindlich.

Nach 36 Stunden entstehen an den Haarfollikeln kleine Bläschen, die langsam wachsen und sich am 3. Tage zu einer etwa haselnußgroßen Blase mit grünlichgelbem, klarem Inhalt vereinigen. Die Blase befindet sich in der Mitte der sonst unveränderten roten Hautstelle.

Die Blase platzt in der Nacht zum 4. Tag. Die Blasendecke trocknet an. Die Rötung ist durch hellere Färbung der zentralen Partien ungleichmäßig geworden.

Am 5. Tage kommt es zu deutlichen Zeichen der Infektion. Um den borkigen Rest der abgehobenen Epidermis herum zeigen sich kleine Eiterherdchen. Hitzegefühl im ganzen Unterarm; beim Hängenlassen des Armes lästige Schmerzempfindung. Diese subjektiven Beschwerden erreichen in den folgenden 2 Tagen den Höhepunkt, ohne wesentliche Änderungen des objektiven Befundes.

An der Peripherie des roten Fleckes ist am 5. Tage ein bräunliches Pigmentsaum angedeutet. Am 8. Tage ist dieser Pigmentring deutlicher geworden; an der Stelle der Blase treten Granulationen auf.

Abb. 15. Hautschädigung durch Dichloräthylsulfid.

Am 11. Tage beginnt die entstandene dicke Borke sich am Rande abzulösen. Die Heilungsvorgänge schreiten im Laufe der nächsten Tage fort.

Am 25. Tage ist die Borke völlig abgehoben, die Wundfläche völlig trocken und gut überhäutet. Der Pigmentring ist wesentlich breiter und dunkler geworden.

Außer den genannten experimentell mit genauer bekannten, sehr geringen Mengen hervorgerufenen Verletzungen sind uns noch zahlreiche weitere Hautschädigungen durch Dichlordiäthylsulfid zur Kenntnis gekommen.

Bei einem Laboranten, dem beim Umfüllen unbeachtet etwas Flüssigkeit auf die Haut gespritzt war, bildeten sich im Laufe des nächsten Tages mehrere, zum Teil zusammenhängende Blasen von Kirsch- bis

Walnußgröße. Im Laufe der nächsten Woche entstanden an deren Stelle tiefergehende, eitrige Geschwüre, deren Abheilung trotz Behandlung nahezu 4 Wochen in Anspruch nahm.

In einem anderen Fall trat bei einem Mitarbeiter am Unterarm eine ausgebreitete Hautschädigung auf; die Abhebung der Haut erreichte an einzelnen Stellen den Umfang eines Handtellers. Die Heilung, die durch Infektion (rezidivierende Furunkelbildung) verzögert war, dauerte über ein Vierteljahr. Die Entstehung dieser Hautschädigung ist unklar; vermutlich handelt es sich um eine Verunreinigung des Ärmels mit Dichloräthylsulfid.

Abb. 15a. Hautschädigung durch Dichloräthylsulfid.

Eine andere Person hatte einen Schutzhandschuh getragen, der mit Dichloräthylsulfid verunreinigt war; am nächsten Tage entstanden, hauptsächlich zwischen den Fingern umfangreiche und zusammenhängende Hautabhebungen (vgl. Abb. 15 und 15 a).

Wirkung von Dichloräthylsulfid-Dampf.

Die Versuche sind mit dem auf S. 407 beschriebenen Apparat ausgeführt; die Sättigung des Luftstromes erfolgte stets bei Zimmertemperatur. Begaste Hautstelle: Streckseite des linken Unterarmes. Das Ergebnis einer Anzahl solcher Versuche geht aus folgender Zusammenstellung hervor.

Tabelle IX.

Einwirkung von Dampf auf die menschliche Haut.

(Wieland, Lübbert, Ext.)

Nr.	Zeit (Min.)	Temperatur	Ergebnis
1	15	23°	Nach 3 Stunden beginnende, nach $3^1/_2$ Stunden ausgeprägte Rötung; nach 1 Tag leichtes Jucken, Rötung, geringe Schwellung; nach 3 Tagen Abnahme der Rötung; nach 7 Tagen dunkle Verfärbung der begasten Stelle; nach 12 Tagen Epidermisabschilferung.
2	30	19°	Nach $2^1/_2$ Stunden leichte, nach 10 Stunden starke Rötung; nach 2 Tagen Rötung vermehrt, leichte Schwellung; nach 3 Tagen: Rötung und Schwellung haben weiter zugenommen; nach 12 Tagen Epidermis abgeschält; nach 20 Tagen geringe Erhabenheit von weinroter Farbe, leichtes Jucken.
3	60	21,5°	Nach 1 Tag leichte Rötung; nach 3 Tagen Schwellung und Rötung, geringe Epidermisabhebungen als kleine, weißliche Stellen sichtbar; nach 4 Tagen marmorierte Rötung; nach 14 Tagen Häutung, bräunlichroter, sehr wenig empfindlicher Fleck.
4	90	22°	Nach 1 Tag Rötung; nach 2 Tagen am Rand der Rötung ca. $^1/_2$ cm langes, gekrümmtes Bläschen; nach 11 Tagen Bläschen eingetrocknet, Rötung noch vorhanden.
5	90	16°	Nach 1 Tag gleichmäßige Rötung, in der Mitte stecknadelkopfgroßes Bläschen; nach 2 Tagen eine weitere Reihe kleinster Bläschen sind hinzugetreten; nach 4 Tagen alle Bläschen geplatzt, ein neues. Kein Schmerz, kein Jucken.
6	105	19°	Nach 1 Tag ganze begaste Fläche von stecknadelkopf- bis bohnengroßen Blasen und Bläschen angefüllt. Umgebung auffallend wenig gerötet; nach 2 Tagen eine einzige große, inzwischen geplatzte Blase. Etwas Brennen, kein Jucken. Nach 3 Tagen an Stelle der Blase dünner, gelber Schorf. Keine Rötung in der Umgebung, kein Schmerz, kein Jucken.

Aus diesen Versuchen ergibt sich in anschaulicher Weise die Abhängigkeit des Grades und des Verlaufes der Schädigung von der Einwirkungsdauer des Dampfes. Wirkt gesättigter Dampf nur eine Stunde lang ein, so kommt es nur zu geringen Epidermisabhebungen ohne stärkere Exsudation. Größere Blasen entstehen erst, wenn die Dampfwirkung mindestens $1^1/_2$ Stunden gedauert hat.

Die Haut an der gewählten Stelle ist nicht besonders empfindlich. Daß andere Hautstellen empfindlicher sind, zeigt sich z. B., wenn man bei Versuchen sich in eine Dichloräthylsulfid-Atmosphäre begibt. Schon ein Aufenthalt von wenigen Sekunden in einem 100—200 mg Dichlordiäthylsulfid im Kubikmeter enthaltenden Luftraum genügt, um wochenlang andauerndes Jucken und Epithelabschilferungen an

der Scrotalhaut zu erzeugen. Ebenfalls sehr empfindlich sind die Gegend um die Augen, die Achselhöhlen, die Innenseite der Schenkel und die Leistenbeugen.

Histologie der Hautveränderungen.

Die mikroskopische Untersuchung der durch Dichloräthylsulfid geschädigten Haut ergibt bei verschiedenen Tierarten ein recht ähnliches Bild. Schon nach 4 Stunden erkennt man an der schlechten Färbbarkeit der Zellkerne die Nekrose der Epithelzellen; gleichzeitig beobachtet man geringe Leukocytenansammlungen.

Nach 24 Stunden sind Ödem und Aufquellung des Bindegewebes deutlich ausgeprägt. Nach 2 Tagen besteht stärkere Hyperämie der Hautgefäße; man findet auch zu dieser Zeit die ersten Blutaustritte ins Gewebe. Das Epithel wird durch ein eiweißreiches, zellarmes Exsudat abgehoben. Diese Erscheinung entspricht dem für die Schädigung der menschlichen Haut charakteristischen Bilde der Blase.

Daß die Blase beim Menschen so regelmäßig beobachtet wird und beim Tier nur in seltenen Fällen, hat seinen Grund in anatomischen Verschiedenheiten der menschlichen und tierischen Haut. Beim Menschen wird durch das Exsudat nur die recht widerstandsfähige Hornschicht vom Papillarkörper abgehoben, während beim Tier die ganze, nur aus wenigen Zellagen bestehende, leicht zerreißliche Epidermis von der Cutis losgelöst wird. Dieses Stadium läßt sich beim Tier nur mit Sicherheit hervorrufen, wenn man fein abgestufte Mengen, am besten vom Dampf auf die Haut bringt; bei der Einwirkung größerer Mengen oder gar des unverdünnten Stoffes wird die Epidermis durch das Exsudat zum Bersten gebracht und in dem entstehenden Schorf verbacken.

In späteren Stadien wird das entstehende Bild gewöhnlich von bakterieller Infektion und deren Folgen beherrscht.

Auch die Versuche an der Haut, namentlich an der menschlichen Haut lassen eine Eigentümlichkeit des Giftes besonders scharf erkennen, nämlich die spät einsetzende Wirkung. Man könnte daraus zunächst schließen, daß das Dichloräthylsulfid sehr langsam eindringt und erst nach längerer Zeit den Ort seiner Wirkung erreicht. Das ist nicht der Fall. Wie schon aus Versuch Nr. 36 hervorgeht, läßt sich schon 2 Minuten nach der Auftragung des Dichloräthylsulfids auf die Haut durch Behandlung mit Chlorkalk, einem schnell und sicher wirkenden Zerstörungsmittel, das Auftreten einer Hautschädigung nicht mehr verhindern. In dieser Zeit ist das Gift jedenfalls schon in tiefere Hautschichten eingedrungen. Daß eine feste Bindung des Dichloräthylsulfids an das Gewebe in kürzester Zeit stattfindet, lehrt folgender Versuch:

Versuch Nr. 37 (361).

Versuchsperson: blonder junger Mann.

Auf der Streckseite des linken Unterarmes wird an zwei Stellen je ein Tropfen Dichloräthylsulfid (1 Tropfen = 25 mg) aufgebracht. Ein Tropfen wird nach einer Minute abgetupft; dann wird die Haut mit Tetrachlorkohlenstoff wiederholt gründlich abgewaschen. Der andere Tropfen wird 2 Minuten nach der Aufbringung in derselben Weise behandelt.

Am nächsten Tage sind die Stellen, auf die das Dichloräthylsulfid aufgebracht war, als kleine, leicht erhabene und gerötete Flecke zu erkennen. Wo das Gift länger eingewirkt hatte, ist die Hautschädigung bedeutend stärker ausgeprägt. Am zweiten Tage sind die Benetzungsstellen blaß, kupferrot gefärbt.

Im weiteren Verlauf blieb Blasenbildung oder dergleichen aus.

Man könnte einwenden, daß in diesem Versuch deshalb Schädigungen eingetreten sind, weil nicht erschöpfend extrahiert worden war. Wir haben uns bemüht, durch weitere Versuche diesen Einwand zu entkräften. Es sei folgender Versuch angeführt:

Versuch Nr. 38 (361).

Auf dem enthaarten Rücken eines Kaninchens wird an zwei Stellen mit einem Glasstäbchen eine kleine Menge Dichloräthylsulfid aufgebracht. Nach einer halben bzw. nach einer Minute wurde abgetupft und mit Tetrachlorkohlenstoff gewaschen. Nach 2 Tagen zeigte die Stelle, wo das Dichloräthylsulfid länger eingewirkt hatte (eine Minute), eine leichte, ganz diffuse Rötung, die 5 Tage lang erkennbar blieb.

Die andere Stelle, die schon nach einer halben Minute behandelt worden war, ließ während der Beobachtungszeit nicht die geringsten Veränderungen erkennen.

Die Tatsache, daß der Stoff innerhalb von 1—2 Minuten mit einem leicht in die Haut eindringenden vorzüglichen Lösungsmittel des Giftes nicht mehr vollständig entfernt werden kann, zeigt, daß schon in dieser kurzen Zeit ein für die Entstehung der Hautschädigung entscheidender Vorgang eingesetzt hat. Dieser Prozeß stellt sich als eine irreversible Bindung zwischen Gift und Gewebe dar.

Zur Ergänzung wurden entsprechende Versuche unter Anwendung von Dampf angestellt, um auch hier Erfahrungen über die Eindringungsgeschwindigkeit des Giftes zu sammeln.

Versuch Nr. 39 (557).

Versuchsperson: blonder junger Mann.

Eine Hautfläche von 15 mm Durchmesser am linken Unterarm wurde mit einem bei 16—18° mit Dichloräthylsulfid gesättigten Luftstrom (Strömungsgeschwindigkeit 1 Liter in der Minute) 2 Stunden lang begast.

Hierauf wurde die Hautstelle mit Tetrachlorkohlenstoff mehrmals gründlich gewaschen.

Am folgenden Tage: ein der Gaseinwirkung entsprechend großer, leicht erhabener, roter Fleck. Vom zweiten Tag ab: Rückbildung von Rötung und Schwellung.

Eine Begasung von so langer Dauer führt ohne Behandlung erfahrungsgemäß mit Sicherheit zur Blasenbildung.

Versuch Nr. 40 (557).

Versuchsperson: schwarzhaarig, mit auffallend zarter, weißer Haut.

Behandlung am rechten Unterarm genau wie im vorhergehenden Versuch.

Am folgenden Tag: blaßrosa gefärbter Fleck, leichte Schwellung. Am zweiten Tag geht die Schwellung zurück. Am 3. Tag: leichtes Nässen, geringe Epidermisabhebung. In den nächsten Tagen kleienförmige, dann lamellöse Abschuppungen der Epidermis. Der ganze Prozeß beschränkt sich auf die oberflächlichste Hautschicht. Auf der ganzen begasten Fläche sind die Haare erhalten geblieben.

Die beiden Versuche in Verbindung mit früher geschilderten zeigen, daß sich Flüssigkeit und Dampf beim Eindringen in die Haut verschieden verhalten. Selbst nach zweistündiger Einwirkung von gesättigtem Dampf ist noch nicht so viel von dem eingedrungenen Dichloräthylsulfid ans Gewebe gebunden, als zur Hervorrufung einer Blase erforderlich ist.

Wirkung auf das Auge.

Bei einem Stoff von so ausgeprägt lokaler Wirkung kann es nicht wundernehmen, daß die Augen unter den an der Körperoberfläche gelegenen Organen ganz besonders intensiv betroffen werden. In der Tat stehen bei der Einatmung des Giftes die Augenschädigungen meist sogar zunächst im Vordergrund und bilden im Tierversuch gewöhnlich das am frühesten erkennbare Krankheitszeichen.

Wirkung von dampfförmigem Dichloräthylsulfid.

Unter der Einwirkung von Konzentrationen von 5—100 mg im Kubikmeter zeigen Katzen im allgemeinen bei kurzdauernder Wirkung (bis etwa $^1/_2$ Stunde) keinerlei Zeichen von merklicher oder doch erheblicher Belästigung. Manche Tiere kneifen die Lider öfter zusammen, wie wenn ein leichter Hornhautreiz bestände, andere Tiere werden gar nicht beeinflußt. Auch Kaninchen zeigen bei solchen niederen Konzentrationen gewöhnlich gar keine Reizerscheinungen. Hunde und Affen sind, wie zahlreiche Beobachtungen ergeben haben, etwas empfindlicher.

Im Laufe der auf die Dampfwirkung folgenden 5—6 Stunden bilden sich die ersten Krankheitserscheinungen allmählich aus. Affen lassen schon nach 1—2 Stunden die ersten Anzeichen von Lichtscheu erkennen, die Augen werden öfter geschlossen als gewöhnlich und wiederholte Wischbewegungen deuten auf ungewohnte Empfindungen. Auch Hunde reagieren oft schon nach 2 Stunden auf die Einwirkung schwacher Konzentrationen (z. B. 25—50 mg im Kubikmeter) mit starken Entzündungserscheinungen. Im weiteren Verlaufe kommt es bei allen Versuchstieren zu schweren Augenveränderungen.

Von besonderer Wichtigkeit bei Versuchen mit der Substanz ist die Tatsache, daß schon so schwache Konzentrationen des Dampfes, die zunächst keinerlei Reizerscheinungen auslösen, nachträglich zu schwerster Entzündung führen.

Genauere Untersuchungen über das Verhalten der Augen wurden von Wessely ausgeführt, dem der Auftrag zuteil geworden war, prophylaktische und therapeutische Maßnahmen gegen die Schädigungen des Sehorgans durch das Dichloräthylsulfid ausfindig zu machen. Hierzu waren natürlich vorerst Studien über den Verlauf und das Wesen der pathologischen Veränderungen erforderlich, und soweit sich seine Ergebnisse hierauf erstrecken, seien sie hier wortgetreu mitgeteilt:

„Es ergab sich, daß die Wirkung des Dichloräthylsulfid auf das Auge bei Einhaltung völlig gleicher Versuchsbedingungen bei den benutzten Tierarten (Kaninchen, Katze, Hund, Affe) eine verschiedene ist. Die Besprechung erfolgt demnach auch zweckmäßig nach den Tierarten gesondert.

a) Kaninchen (15 Versuche).

Zur Anwendung gelangte das Dichloräthylsulfid in Dosierungen von 25—75 mg im Kubikmeter, wobei die Zeit des Aufenthalts im Gasraum stets = 20 Minuten gewählt wurde. Die ersten sichtbaren Erscheinungen treten bei der angegebenen Dosierung etwa 5 Stunden nach der Einwirkung des Giftes auf und äußern sich zunächst in einer Rötung und Schwellung der Bindehaut sowie in beginnender Absonderung. Die Hornhäute pflegen zu dieser Zeit noch klar zu sein. Die erste charakteristische kleinfleckige Epitheltrübung wird bei Untersuchung mittels der Binokularlupe unter intensivster fokaler Beleuchtung erst nach etwa 7 Stunden wahrnehmbar. 24 Stunden nach der Gifteinwirkung zeigt sich dann in der Lidspalte eine deutliche blaugraue Hornhauttrübung, die sich bei der Untersuchung an der Binokularlupe als aus einer oberflächlichen Epitheltrübung und tiefen kleinfleckigen Parenchymtrübungen zusammengesetzt erweist. Die Descemetsche Membran läßt dabei bereits zarte Faltenbildungen und das Epithel einzelne Ausbrüche erkennen. Eine Pupillenverengerung ist beim Kaninchen bei der angegebenen Dosierung nicht nachweisbar. Am 3. und 4. Tage pflegen die Augenveränderungen ihren Höhepunkt erreicht zu haben. Es findet sich dann entsprechend dem ganzen Lidspaltenbereich ein großer durch Fluoresceineinträufelung leicht sichtbar zu machender Epitheldefekt, die Hornhauttrübung hat noch mehr an Intensität zugenommen, desgleichen die nekrotisierende Conjunctivitis. Dann folgt allmählicher Rückgang der Erscheinungen. Die Absonderung von seiten der Bindehaut läßt von Tag zu Tag mehr nach, wobei aber eine deutliche Schrumpfung der Bindehaut hervortritt, so daß unter Umständen die Lidspalte hochgradig verengt sein kann. Das Epithel der Hornhaut pflegt sich von den stehengebliebenen Randteilen aus zu regenerieren und die Trübung sich langsam aufzuhellen. Gelegentlich kommt es aber auch

zur Bildung nekrotischer Hornhautgeschwüre. Eine eitrige Infektion derselben und Durchbruch der Hornhaut trat beim Kaninchen in keinem der 15 Versuche auf, was wohl darauf zurückzuführen ist, daß täglich die Augen bei der Untersuchung ausgewaschen wurden, und eitrige Sekundärinfektion so vermieden wurde. Die geschwollenen Lider pflegen sich zu fälteln und die Haut in der Umgebung der Augen ihre Haare zu verlieren. Am 10. bis 14. Tage ist meist die Hornhauttrübung schon merklich aufgehellt, doch bleiben in einem Teil der Fälle dauernde zarte Narbentrübungen zurück.

Die mikroskopische Untersuchung auf dem Höhepunkt der Wirkung am 3. bis 4. Tage ergibt ein vollständiges Fehlen des Epithels im Lidspaltenbereich. In gleicher Ausdehnung zeigt die Hornhautgrundsubstanz tiefgehende Nekrose, charakterisiert durch Aufhebung der lamellären Struktur, geringere Färbbarkeit und Zugrundegehen der fixen Hornhautzellen. Das Kammerwasser weist einen vermehrten Eiweißgehalt auf, die Gefäße der Regenbogenhaut zeigen eine glasige Veränderung des sie umgebenden Gewebes, auch finden sich in ihrem Inhalt ungewöhnlich viel eosinophile Leukocyten, alles Zeichen, daß die Wirkung des Dampfes sich auch am Kaninchen bei der erwähnten Dosierung auf die Regenbogenhaut erstreckt, obwohl eine Pupillenverengerung niemals nachweisbar ist. Linse, Glaskörper, Netzhaut und Sehnerv finden sich frei von mikroskopischen Veränderungen. (Bringt man dagegen ein Tröpfchen Dichloräthylsulfid 1:10 in Äther direkt in den Conjunctivalsack ein, so entsteht nicht nur eine fast vollständige Nekrose der Hornhaut, sondern auch Iris und Aderhaut zeigen höchstgradige Hyperämie sowie Veränderungen im Sinne einer Nekrose. Besonders auffällig sind die Veränderungen im Bereiche der Ciliarfortsätze, welche auch große mit geronnener eiweißhaltiger Flüssigkeit gefüllte blasenförmige Epithelabhebungen zeigen.)

b) Katzen (6 Versuche).

Bei der Katze fällt die Wirkung sehr wechselnd aus, weil sie, wie überhaupt, so auch im Gasraum ihre Augen häufig für längere Zeit zukneift. Im ganzen stellt sich darum die Wirkung auf die Hornhaut geringer dar als beim Kaninchen, doch kommt es auch hier fast regelmäßig zu einem Epitheldefekt und einer hauchigen Trübung im Lidspaltenbereich. Die Bindehaut ist oft hochgradig hyperämisch und außerordentlich stark geschwollen, die Absonderung und die nekrotischen Prozesse pflegen aber wesentlich geringer zu sein wie beim Kaninchen. Gelegentlich kommt es auch sekundär zur Bildung eitriger Hornhautgeschwüre. Mikroskopisch stellen sich die nekrotischen Prozesse an der Hornhaut in etwa der gleichen Weise dar wie beim Kaninchen. Besonders auffällig ist nur meist die starke seröse Durch-

tränkung der Conjunctiva und die Erweiterung und Blutfülle im Gefäßgebiet der vorderen Ciliargefäße. Die Hyperämie erstreckt sich aber bisweilen auch merklich auf die rückwärtigeren Teile der Uvea und auf die Netzhautgefäße.

c) Hunde (3 Versuche).

Die Hornhaut des Hundes reagiert von den benutzten Versuchstieren am stärksten auf das Gift. Schon nach 2 Stunden pflegt stärkste ciliare Injektion und heftigster Reizzustand aufzutreten. Der Hund kneift die Augen, auch wenn er nicht grellem Licht ausgesetzt ist, stark zu, zeigt aber außerdem ausgesprochene Lichtscheu. Die Pupillen sind in diesem Zustande stecknadelkopfeng. Die Hornhaut weist bereits nach so kurzer Zeit, an der Binokularlupe betrachtet, feinste oberflächliche und vereinzelte tiefliegende Trübungen auf. Nach 5 bzw. 7 Stunden sind die Erscheinungen noch ausgesprochener und verändern sich bis nach 24 Stunden in folgender Weise: Die Hunde sind nicht mehr so lichtscheu, die Pupillen wesentlich weniger eng; dagegen pflegt die ganze Hornhaut bereits für die freie Betrachtung bei Tageslicht ausgesprochen getrübt zu erscheinen. An der Binokularlupe zeigt sich das ganze Epithel uneben, das Parenchym tief fleckig getrübt. Die Tatsache, daß schon nach 24 Stunden Lichtscheu und Pupillenverengerung wesentlich abnehmen, beruht nicht auf einer Lähmung der sensiblen Hornhautnerven, denn der Lidschlußreflex ist dabei nicht erloschen. Nach weiteren 24 Stunden findet sich die Hornhaut bleigrau getrübt und in ganzer Ausdehnung ihres Epithels beraubt, sie nimmt daher in toto Fluoresceinfärbung an. Die Conjunctiva ist dabei dauernd gerötet, sondert aber verhältnismäßig wenig ab. Nekrotische Prozesse an der Bindehaut fehlen ganz, dagegen zeigt die Hornhaut fortschreitende Nekrose, so daß es unter Umständen zur Perforation kommt. Andernfalls wird die Hornhauttrübung immer dichter, das nekrotische Gewebe wird durch Narbengewebe ersetzt, während gleichzeitig eine starke Vascularisation vom Rande her eintritt. Hieran anschließend kann in den weiteren Wochen eine zunehmende Aufhellung der Trübung erfolgen, doch bleibt ein ausgesprochenes Leukom zurück. Im anatomischen Bild findet man auf dem Höhestadium der Erscheinungen die Cornea fast ganz epithelentblößt, gequollen, bis in ihre tiefsten Schichten nekrotisch und von dichten Rundzellen intralamellär durchsetzt, unter Umständen zentral völlig eingeschmolzen, so daß aus der Perforationsstelle die allein noch erhalten gebliebene Descemetsche Membran zerrissen und in Falten gelegt heraushängt. Die innere Hyperämie des Auges pflegt eine außerordentliche zu sein, die Ciliarfortsätze zeigen mit geronnenen Eiweißmassen gefüllte Epithelblasen, wie denn auch das aus dem Auge entnommene Kammerwasser spontan

zu gerinnen und hohen Eiweißgehalt zu zeigen pflegt. Im Vernarbungsstadium kann die Hornhaut eine hochgradige Verdickung durch proliferierendes, von Gefäßen reich durchzogenes Narbengewebe erfahren.

d) Affen (3 Versuche).

Die Affen verhalten sich in einigen Punkten wiederum anders wie die übrigen Versuchstiere. Bei der Dosierung von 50 mg pro Kubikmeter ist nach 2 Stunden an ihnen noch nichts von Reizerscheinungen wahrnehmbar; die Tiere halten auch in greller Sonne die Augen frei geöffnet und befinden sich anscheinend wohl. Nach 5—7 Stunden macht sich dagegen eine leichte Pupillenverengerung geltend, auch werden die Augen zugekniffen. Erste oberflächliche Epitheltrübungen sind um diese Zeit schon an der Binokularlupe sichtbar, während gleichzeitig auch schwere Störungen des Allgemeinbefindens (Erbrechen, Durchfall, Mattigkeit) auftreten. Nach 24 Stunden sind die Lider und die Bindehaut stark geschwollen, die Hornhaut zeigt totale hauchige Trübung und nimmt mit Fluorescein in ihrer ganzen Ausdehnung eine intensive Färbung an, ein Zeichen, daß das Epithel, obwohl noch vorhanden, schon aufs schwerste geschädigt ist. Nach 48 Stunden hat sich das Epithel total abgestoßen, die Hornhaut ist infolgedessen uneben und zeigt intensive tiefe Parenchymtrübung. Ihre optische Beschaffenheit ist dabei am ehesten mit der einer Rohglasplatte zu vergleichen, so daß das Augenspiegelbild sehr stark verzerrt und das Sehvermögen sicherlich hochgradig gestört ist. Irgendwelche Veränderungen im Augenhintergrund, Netzhautblutungen oder Sehnervenschwellung sind ebenso wie bei den anderen Versuchstieren, solange man noch ophthalmoskopieren kann, nicht nachweisbar. Schon vom 4. Tage ab pflegt das Epithel der Hornhaut vom Rande her sich wieder zu regenerieren. Da diese Randzone beim Affen pigmentiert ist, so überzieht sich die Hornhaut häufig mit einer ausgesprochen braunen Deckschicht. Die Nekrose der Hornhautgrundsubstanz nimmt dann weiter zu, zu geschwürigen Prozessen kommt es bei der angewandten Dosierung aber nicht, wenn, wie in den Versuchen, die Augen regelmäßig ausgewaschen werden. Dagegen bilden sich starke Narbentrübungen der Hornhaut. Bei der erwähnten Dosierung pflegt der Tod nach 12—14 Tagen einzutreten.

Bei Anwendung von Konzentrationen von 25 mg im Kubikmeter ist auch nach 6 Stunden noch nichts Pathologisches an den Augen wahrnehmbar, es besteht selbst in greller Sonne keine Lichtscheu. Erst nach 24 Stunden macht sich geringe Bindehautrötung und Absonderung geltend, sowie deutliche Hornhauttrübung. Die weiteren Veränderungen der Cornea verlaufen in gleicher Weise, wenn auch in etwas geringerer Intensität wie bei der Anwendung von 50 mg pro

Kubikmeter. Bei 20 Minuten Aufenthalt in der Konzentration 25 mg pro Kubikmeter pflegt das Tier den Eingriff zu überleben. Mikroskopisch treten an der Hornhaut die nekrotischen Prozesse in den Vordergrund, die sich im Lidspaltenbereich bis zur Descemetschen Membran erstrecken. Später tritt starke Leukocyteneinwanderung hinzu. Die Kammer ist von eiweißhaltiger, z. T. zellige Bestandteile führender Flüssigkeit erfüllt, die Ciliarfortsätze zeigen mehr oder minder zahlreiche blasenförmige, mit Eiweißmassen gefüllte Auftreibungen. Überhaupt erstreckt sich beim Affen die Hyperämie weit in die Tiefe, die ganze Aderhaut ist strotzend mit Blut gefüllt und auch in der Netzhaut finden sich nicht nur die Gefäße erweitert, sondern sogar hier und da Blutextravasate. Unter Umständen kann sogar die Netzhaut in ihrer Struktur schwer geschädigt sein.

Zusammenfassend wäre zu sagen, daß, da das Affenauge hinsichtlich seines Baues, seiner Ernährung und der Widerstandsfähigkeit seiner Gewebe von den benutzten Versuchsaugen dem menschlichen weitaus am nächsten steht, bei letzterem die Vorgänge sich etwa in ähnlicher Weise abspielen dürften. Bemerkenswert ist dabei, daß das Krankheitsbild, besonders in seinen Anfängen, eine gewisse Ähnlichkeit mit den Schädigungen durch kurzwellige Strahlen aufweist, wie wir sie in den schweren Fällen von Ophthalmia electrica oder nivalis sehen können.

Abb. 16. Eiweißgehalt des Kammerwassers. (Versuch Heubner am Hund.) Linkes Auge ungeschützt, rechtes Auge zugenäht. 6 Stunden nach Einwirkung von Dichloräthylsulfiddampf.

Auf die Ergebnisse der therapeutischen und prophylaktischen Versuche soll hier nicht eingegangen werden. Nur soviel sei gesagt, daß den besten, ja sogar einen vollkommenen Schutz gegen das gasförmige Dichloräthylsulfid der Schluß der Lider darstellt. Vernäht man den Versuchstieren die Lidspalte eines Auges, so bleibt hier jegliche Schädigung der Cornea aus, auch keinerlei Tiefenwirkung tritt ein, was sich sehr anschaulich daran zeigen läßt, daß das Kammerwasser dieses Auges normale Beschaffenheit besitzt, während das des offen gelassenen eine enorme Eiweißvermehrung aufweist (vgl. Abb. 16). Einen bedingten Schutz gewährt das Einstreichen von Salben, die sich als feine Deckschicht über die Bulbusoberfläche legen."

Wirkung von flüssigem Dichloräthylsulfid.

Die außerordentlich starke Wirkung des flüssigen Giftes auf das Auge wurde vor langen Jahren gelegentlich schon von Leber[1]) festgestellt. Derselbe berichtet über folgenden Versuch:

„Einem Kaninchen (1187 g, Versuch 20) wurde mittels eines sehr fein ausgezogenen Glasrohres ein minimales Tröpfchen der reinen Substanz, schätzungsweise höchstens $^1/_3$—$^1/_2$ cmm in den Conjunctivalsack gebracht. Die Conjunctiva beginnt sofort sich zu röten und das Tier hält das Auge geschlossen. Nach $^1/_2$ Stunde ist schon starke Chemosis der ganzen Bindehaut und Rötung und Schwellung der Lider eingetreten, dazu Rötung und vermehrte Absonderung der Nasenschleimhaut; nach einigen Stunden die Atmung auffallend frequent. Bis zum nächsten Tag nehmen die Entzündungserscheinungen noch bedeutend zu; die von kleinen Ecchymosen durchsetzte Conjunctiva ist so stark geschwollen, daß sie die Hornhaut größtenteils bedeckt; ihre Sekretion ist gering. Der mittlere Teil der Hornhaut ist getrübt, doch ohne Substanzverlust, die Randteile klar. Tier im übrigen munter. Die Entzündung bleibt lange Zeit auf einer beträchtlichen Höhe stehen; die Conjunctiva wird stellenweise von fibrinösem Belag bedeckt; die Trübung nimmt zu und breitet sich über die ganze Cornea aus; die Lidspalte wird auffallend eng. Nach einer Woche erscheint die Haut des unteren Lides in großer Ausdehnung vertrocknet und fängt an, sich abzulösen; nach 16 Tagen stößt sich die Haut beider Lider samt Haaren in der Breite von 1—$1^1/_2$ cm in continuo ab, so daß nur am Lidrand eine schmale Zone samt Cilien stehen bleibt."

Abb. 17. Hautschädigung nach Einträufelung von etwa 2 mg Dichloräthylsulfid in den Bindehautsack. Haarausfall nach 5 Wochen.

Ähnliche Erscheinungen ergaben sich auch bei unseren Versuchen (vgl. Abb. 17).

Über einen anderen Versuch äußert sich Leber wie folgt:

„Daß das Thiodiglykolchlorid unter Umständen auch Eiterung erregen kann, ergab sich aus einem anderen, durch Prüfung auf Mikrobien als rein erwiesenen Versuch, bei dem ich ein wenig von der Substanz in einem Glasröhrchen in die vordere Augenkammer eines Kaninchens brachte.

1887 g, Versuch 19. Das Röhrchen und alle Instrumente waren sterilisiert, die Substanz an sich steril; die in dem Röhrchen eingeführte Menge mochte etwa $^3/_4$ cmm betragen. Die Entzündung entwickelte sich hier etwas langsamer, erreichte aber denselben Höhegrad, nur daß es hier, wie zu erwarten war, nicht zu Nekrose der Lidhaut kam.

Schon nach einem Tage trat am offenen Ende des Röhrchens ein kleines Eiterknöpfchen auf, das sich allmählich bis auf 5 mm Durchmesser vergrößerte, während sich am Boden der vorderen Kammer ein Hypopyon von 4 mm entwickelte. Hornhaut stark getrübt, Bindehautsekretion zeitweise sehr reichlich, der dem Eiterknopf am offenen Ende des Röhrchens benachbarte Teil der Con-

[1]) Leber, Theodor, Die Entstehung der Entzündung und die Wirkung der entzündungserregenden Schädlichkeiten. Verlag von Wilhelm Engelmann. Leipzig 1891.

junctiva zeigte kleine Flecke von fibrinösem Belag. Nach 5—6 Tagen fing die Entzündung an, langsam zurückzugehen, die Hornhaut gegenüber dem Röhrchenende wurde eitrig infiltriert und buchtete sich vor. Nach 16 Tagen wird die Stelle punktiert und mit geglühter Platinpinzette ein eitriges Gerinnsel ausgezogen, das zur Kultur auf Nährgelatine gebracht wird. Die Kultur bleibt steril; auch die mikroskopische Untersuchung des eitrigen Exsudates läßt keine Kokken erkennen."

Daß flüssiges Dichloräthylsulfid, in das Auge gebracht, zu schwersten Augenschädigungen und selbst zur Erblindung führen kann, steht also außer Frage.

Bei einem Versuch von Wessely verursachte die Einträufelung eines Tropfens einer 10 proz. ätherischen Lösung in den Conjunctivalsack, wie schon oben erwähnt, vollständige Nekrose der Hornhaut, hochgradige Hyperämie und Veränderungen im Sinne einer Nekrose an Iris und Aderhaut.

Abb. 18. Nekrose und Verlust des Hornhautepithels nach Einwirkung von Dichloräthylsulfid-Dampf (Katze).

Genaue quantitative Bestimmungen über die Grenze der Wirksamkeit wurden von uns in Gemeinschaft mit Th. A. Maaß ausgeführt. (43 Versuchsreihen.) Hierbei wurden in Äthernarkose bei Kaninchen Lösungen des Giftes in Petroläther bei weit geöffnetem Auge auf den Hornhautscheitel des Auges gebracht und das Auge nach dem Verdunsten des Petroläthers geschlossen. Petroläther allein bewirkte keine länger dauernden Entzündungserscheinungen. Bei diesen Versuchen wurden noch Lösungen von 1 : 10 000 wirksam gefunden. Dies entspricht einer Menge von $^1/_{500}$ mg des Giftes, die noch geringe Lidschwellung, Eiterung und Hornhautstippung hervorrief.

Die Schutzwirkung von Salben gegen den Dampf von Dichloräthylsulfid geht in eindrucksvoller Weise aus folgendem Beispiel hervor.

Versuch Nr. 617, Kaninchen (Wessely).

1. Versuchstag. In das rechte Auge wird unmittelbar vor der Einwirkung Vaselin. american. alb. eingestrichen, dann wird das Tier in den Gasraum eingesetzt (Dichloräthylsulfid 1000 ct.). Nach der Exponierung mit Vaselinsalbe wieder ausgewischt.

Nach 2 Stunden beide Augen reizfrei, Pupillen gleich weit. Mit Binokularlupe noch nichts an der Hornhaut sichtbar.

Nach 7 Stunden beiderseits Conjunctivitis mit beginnender Absonderung links mehr wie rechts. An der Binokularlupe: beiderseits feinste Epitheltrübung, engst gestippt, außerdem tiefe, zartfleckige, nahe der Descemet liegende Trübungen im Lidspaltenbereich, alles links mehr wie rechts. Hinterher rechts nochmals Vaselin eingestrichen.

Abb. 19. Rechtes Auge. Schutz durch Vaseline.

2. Versuchstag. Rechts ganz zarte, umschriebene, hauchige Trübung, sich eben mit Fluorescein andeutend färbend. Links Conjunctivalabsonderung, starke Trübung im Lidspaltenbereich mit Epitheldefekt, sich intensiv mit Fluorescein färbend.

4. Versuchstag. Rechts ganz unbedeutende Conjunctivitis mit ganz geringer Lidfältelung, Cornea klar erscheinend, färbt sich nicht mit Fluorescein. Links starke Conjunctivitis mit hochgradiger Lidfältelung. Cornea in der Lidspalte getrübt, färbt sich intensiv mit Fluorescein.

5. Versuchstag. Beide Augen werden photographiert (s. Abb. 19 und 20). Rechts ganz normal aussehend, nochmals Vaselin americ. alb. eingestrichen. Links Epitheldefekt geringer, färbt sich weniger mit Fluorescein als gestern.

Abb. 20. Linkes Auge. Ungeschützt.

7. Versuchstag. Rechts ganz normal; klare Hornhaut, nur etwas Conjunctivalabsonderung. Links Absonderung stärker als rechts. Cornealtrübung noch sehr deutlich, wenn auch merklich im Rückgang. Rechts wieder Vaselin eingestrichen.

8. Versuchstag. Rechts ganz klar, links Trübung auch stark im Rückgang, rechts wieder Vaselin eingestrichen.

10. Versuchstag. Links auch wieder fast ganz klar geworden.

Vorheriges Einstreichen von Vaselin hat also vor der Dichloräthylsulfidwirkung weitgehend geschützt.

3. Wirkung auf das Nervensystem.

Bei den Injektionsversuchen und bei der Einatmung hoher Konzentrationen des Dampfes, wobei sicher ein Teil des Giftes zur Resorption kommt, zeigen sich Wirkungen, die ohne Zweifel zentraler Natur sind. Charakteristisch ist die Erregung des Atemzentrums, die sich in einer Vergrößerung der Frequenz und der Atemgröße äußert, während die Atemtiefe ziemlich konstant bleibt. Auch bei Herabsetzung von Herzfrequenz und Blutdruck sind die Kreislaufzentren beteiligt. Daß das Gefäßzentrum auch bei Einatmung höchster Giftmengen bis zuletzt seine Erregbarkeit behielt, zeigte sich in den Versuchen daran, daß bei Unruhe der Tiere niemals die vorübergehende Blutdrucksteigerung fehlte. Bei schwer vergifteten Tieren sind zentrale Symptome häufig. Die Tiere taumeln, zeigen Ataxie, psychische und motorische Unruhe, Störungen des Cornealreflexes, Lähmungserscheinungen bei Extremitäten, Bewußtlosigkeit, Muskelzuckungen und Krämpfe. Eine Giftwirkung auf das Zentralnervensystem ist also sicher vorhanden.

Aber auch die peripheren Nerven werden durch Dichloräthylsulfid nachweisbar beeinflußt. Die sensible Wirkung ist allerdings im Verhältnis zu anderen Reizgasen außerordentlich gering. Erst sekundär treten im Verein mit den übrigen Entzündungserscheinungen erheblichere sensible Reizwirkungen auf.

Aus den Versuchen am isolierten Froschherzen (M. Busch) geht hervor, daß Dichloräthylsulfid in seiner Wirkung sich an die Gruppe des Muscarins anschließt, also eine Reizung der „parasympathischen" Nerven verursacht. Diese primäre Nervenwirkung tritt allerdings gegenüber der nekrotisierenden Eigenschaft des Giftes und den sich sekundär anschließenden Entzündungsvorgängen stark zurück und spielt in der Praxis für das Zustandekommen des ganzen Vergiftungsbildes wohl nur eine nebensächliche Rolle. Man muß sich aber doch fragen, ob nicht bei der durch große Giftmengen hervorgerufenen akut verlaufenden Vergiftung die Symptome der parasympathischen Reizung für einige charakteristische Züge des Vergiftungsbildes verantwortlich zu machen sind. Es sei nur erinnert an die Pulsverlangsamung und die wohl vorwiegend infolge des Versagens der Herztätigkeit bedingten Störungen des Kreislaufes, das Absinken des Blutdruckes, die Gefäßüberfüllung im Lungenkreislauf, die enorm gesteigerten Sekretionen, wie die ausgiebige Speichelsekretion, die Schweißsekretion

der Pfoten bei Katzen, die rasch eintretenden, häufig wiederholten Darmentleerungen, Brechreiz, die, besonders beim Hund beobachtete, starke Pupillenverengerung.

Dieser Deutung der Erscheinungen kann aber unter anderem das Verhalten der Lungen entgegengehalten werden. Die für muscarinähnliche Gifte typische Kontraktion der ringförmigen Bronchialmuskulatur tritt erst bei der Einatmung hoher Giftmengen ein. Man wird deshalb besser das mit großer Regelmäßigkeit beobachtete Lungenemphysem und die langandauernde Lungenstarre auf Schwellung der Bronchialschleimhäute oder eine lokale, die Gewebselemente unmittelbar schädigende Wirkung des Dichloräthylsulfids zurückführen.

4. Wirkung auf den Magendarmkanal.

Nach dem Ausfall der Prüfung am isolierten Froschherz hätte man auch am isolierten Darm eine der Muscaringruppe entsprechende Wirkung erwarten können. Indessen ergab eine Reihe von Versuchen am isolierten Meerschweinchendarm nach Magnus bei Konzentrationen von 1:100 000 bis 1:400 000 eine vorübergehende, kurzandauernde Erschlaffung des Darmrohres, besonders der Längsmuskulatur, wie sie auch ähnlich nach Atropin zu beobachten ist. Nach etwa einer Minute stellen sich die Pendelbewegungen und der normale Tonus wieder her. Auch die Bewegungen des Meerschweinchenuterus wurden durch Lösungen 1:80 000 bald gelähmt (M. Busch).

Es handelt sich wohl um eine Einwirkung auf nervöse Elemente des Darmes. Eine weitergehende Analyse der Darmwirkung wurde, da infolge der Unbeständigkeit des Dichloräthylsulfids in körperwarmen Salzlösungen längerdauernde Versuche stets mit einer gewissen Unsicherheit behaftet sind, nicht versucht.

Zudem wurden bei den übrigen Versuchen an Tieren so zahlreiche Beobachtungen gesammelt, die über das Verhalten des Magen-Darmkanals bei der Vergiftung mit Dichloräthylsulfid Auskunft geben. Das Erbrechen nach Einverleibung in den Magen darf wohl ohne weiteres als eine Folge der örtlichen Reizwirkung auf die Schleimhaut angesehen werden. Ob aber die im weiteren Verlaufe von Vergiftungen, z. B. bei Injektion von Dichloräthylsulfid beobachteten, wiederholten und langdauernden Darmentleerungen noch als direkte Wirkungen des Giftes angesprochen werden dürfen, ist unsicher.

5. Wirkung auf das Blut.

Blutveränderungen.

a) Gerinnung.

Bei Blutdruckversuchen war es wiederholt aufgefallen, daß die in die Halsschlagader eingebundene Kanüle sich nach der Vergiftung mit

Dichloräthylsulfid leicht verstopfte und daß das ausfließende Blut dicker als gewöhnlich schien; auch der Befund von Cruorgerinnseln im Herzen vergifteter Tiere schien auf eine erhöhte Gerinnbarkeit des Blutes bei Dichloräthylsulfidvergiftung hinzuweisen. Eine kleine Zahl von Versuchen wurde der Erforschung dieser Frage gewidmet. Dabei zeigte es sich, daß aus der Halsschlagader von Katzen entnommene Blutproben nach der Einspritzung von Dichloräthylsulfid ins Blut oder in die Bauchhöhle (0,05—0,1 ccm Dichloräthylsulfid) sehr viel rascher geronnen als vor der Vergiftung schließlich fast momentan. Eine Eindickung des Blutes wie bei der Phosgenvergiftung scheint hier nicht vorzuliegen; wenigstens waren die Lungen völlig frei von Ödem.

Diese Beschleunigung der Blutgerinnung konnte auch außerhalb des Tierkörpers gezeigt werden (Wieland und Lübbert).

b) Formbestandteile. .

Das Blut schwervergifteter Tiere (Katzen, Affen, Kaninchen) weist zweifellos auch Veränderungen seiner Formbestandteile auf. Viele Tiere werden anämisch, wenn die Erkrankung sich auf Tage hinaus erstreckt. In einzelnen Fällen wurden kernhaltige rote Blutkörperchen beobachtet. Ein sehr regelmäßiger Befund war die Abnahme der Leukocyten, die oft nach vorhergehender Steigerung eintritt. Wie es scheint, wird nicht nur das Blut selbst, sondern auch die blutbildenden Organe durch das Gift geschädigt. Auch folgender Versuch läßt charakteristische Blutveränderungen erkennen.

Versuch Nr. 41

(Wachtel und Scheffer.)

25 Kaninchen wurden 30 Minuten lang in einer Dichloräthylsulfiddampfatmosphäre von 25 cmm/cbm gehalten. Das Blut aller Tiere war vorher im Dunkelfeld untersucht und als vollkommen normal befunden worden.

Je zwei von den Versuchstieren wurden nach 2, 4, 6 Stunden, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 und 8 und 21 Tagen getötet; unmittelbar vor der Tötung wurde das Blut im Dunkelfeld untersucht; bei der Sektion wurde auf die Veränderungen des Auges und der inneren Organe geachtet. Bei den nach 2, 4 und 6 Stunden getöteten Kaninchen wurde eine Vermehrung der Leukocyten festgestellt. Vom 3. Tage an wurden Stechapfelformen der roten Blutkörperchen beobachtet. Am 6. Tage waren nur Stechapfelformen zu finden, die Blutkörperchen waren zum Teil ausgesprochen dreilappig. Nach 21 Tagen waren bei dem einen Tier Stechapfelformen zu erkennen, das zweite Tier dagegen wies keinen krankhaften Blutbefund auf.

Der Versuch ist in mehrfacher Hinsicht interessant; er zeigt, daß auch bei der Einatmung relativ geringer Dampfdosen eine resorptive Vergiftung zustandekommt, wie sie sich morphologisch durch die Gestaltsveränderungen der roten Blutkörperchen äußert, und gibt uns ferner einen Begriff von der langen Dauer der Wirkung, wie wir sie sonst bei organischen Giften zu sehen nicht gewöhnt sind. Eine Ergänzung dieser Versuche nach der quantitativen Seite hin, Verfolgung des Blut-

zerfalles durch Bestimmungen des ausgeschiedenen Gallenfarbstoffes wäre höchst wünschenswert, zumal auch ein charakteristisches Symptom der Dichloräthylsulfidvergiftung, die Pigmentierung der Haut auf Zersetzung des Blutfarbstoffes hinzudeuten scheint.

Hämolyse.

Gewaschene Blutkörperchen von Kaninchen und Katze zeigten im Reagenzglas unter der Einwirkung von Dichloräthylsulfid einen schnell vorübergehenden Zustand der Verklebung; danach trat Hämolyse unter gleichzeitiger Zersetzung des Blutfarbstoffes ein (Hämatinbildung). Zahlenmäßige Bestimmungen ergaben, daß es sich nicht um spezifische Giftwirkung, sondern um eine Wirkung der hydrolytisch abgespaltenen Salzsäure handelt. (Th. A. Maaß.)

6. Wirkung auf den Stoffwechsel.

Versuche an Hunden.

(W. Heubner und Gg. Soika.)

Die Beobachtung an Tieren, die mit gewissen Gasen vergiftet worden waren, hatte gezeigt, daß sie oft nach Überstehen eines akuten Krankheitsprozesses auf den Lungen noch nachträglich unter Abmagerung zugrunde gingen, ohne daß schwerere pathologisch-anatomische Veränderungen eine Erklärung geboten hätten. Dies legte den Gedanken nahe, durch Untersuchungen des Stoffwechsels bei derartigen Vergiftungen ein Urteil darüber zu erstreben, ob intimere Störungen des Zellebens, als sie im Leichenbefund zum Ausdruck kommen, nachgewiesen werden könnten. Besonders erwünscht schienen derartige Untersuchungen bei der Vergiftung durch Dichloräthylsulfid, nachdem seine langsam nekrotisierende, der Natur eines „Protoplasmagiftes" entsprechenden Wirkung an den oberflächlich gelegenen Gebilden, Haut und Auge, genauer bekanntgeworden war, und nachdem auch mit Bestimmtheit festgestellt war, daß diese Substanz bei Berührung mit lebendem Gewebe nicht rasch zerstört wird, sondern auch nach subcutaner Applikation stark giftig wirkt.

Wie die folgenden Versuche zeigen, bestätigte sich die Annahme vollkommen, daß Dichloräthylsulfid eine erhebliche Einwirkung auf den allgemeinen Stoffwechsel — und zwar auch schon bei geringfügiger Erkrankung der Atmungsorgane — ausübt. Es ist dadurch ein grundlegendes Prinzip für die Auffassung seiner Wirkung auf den ganzen Organismus gewonnen.

Allgemeines.

Zur Durchführung der Stoffwechselversuche wurden weibliche Hunde gewählt. Die Tiere wurden einzeln in Stoffwechselkäfige gesperrt, die

ein gesondertes Aufsammeln von Harn und Kot ermöglichten. In einer Gewöhnungsperiode von mindestens 8 Tagen, in der die Tiere sich gleichzeitig an die veränderten Verhältnisse anpassen sollten, wurden sie unter Kontrolle ihres Gewichtes täglich einmal mit einer gleichbleibenden Menge gekochten Pferdefleisches gefüttert. Nach dieser Zeit folgte eine Vorperiode, die dazu diente, die Tiere in exaktes Stoffwechselgleichgewicht zu setzen; sie erhielten dann bestimmte Mengen vorher analysierten Pferdefleisches, während gleichzeitig ihre Ausscheidungen analysiert wurden.

Das als Futter dienende Pferdefleisch wurde in große Stücke geschnitten, gekocht und in etwa 1 cm starke Scheiben geteilt; aus diesem wurden würfelförmige Stücke bereitet, die in trockene Gläser so verteilt wurden, daß jedes Glas eine abgewogene Menge einer Durchschnittsprobe von dem gesamten ursprünglich in Arbeit genommenen Fleischstück enthielt. Der Inhalt eines Glases wurde nach zweimaligem Zerkleinern durch die Fleischmaschine zur Stickstoff-, Phosphorsäure- und Chloranalyse benutzt. Die übrigen Gläser wurden in einem Gefrierschrank aufbewahrt und täglich der Inhalt eines von ihnen nach dem Auftauen zur Fütterung verwendet.

Die Wasseraufnahme wurde den Tieren freigestellt, jedoch täglich nachgemessen.

Der Harn wurde durch Katheterisieren in Tagesportionen abgegrenzt, gemessen, die Blase und der Käfig sorgfältig nachgespült, alles gemischt und auf ein rundes Volumen gebracht. Die abfallenden Haare wurden periodenweise gesammelt, der Kot bei jeweiligem Absetzen sorgfältig aufgenommen. — Nach dem Katheterisieren wurde das Gewicht der Tiere regelmäßig zur selben Tagesstunde festgestellt.

In jedem Tagesharn, in den Haaren und im Kot wurde der Stickstoff quantitativ bestimmt; im Harn und Kot auch die Phosphorsäure. Außerdem diente der Harn zur Analyse auf Chlor, in einigen Versuchen auch auf Ammoniak, Aminosäuren, Kreatinin und Allantoin.

Während der Periode des Stoffwechselgleichgewichtes erfolgte in zwei Versuchen (2 und 6) die Vergiftung. Da in dem einen dieser Versuche (6) das Tier infolge der Vergiftung aufhörte zu fressen, wurden zwei weitere Versuche (3 und 5) dadurch abgeändert, daß auf die Periode des Stoffwechselgleichgewichtes eine Hungerperiode folgte, in der nur die Fleischration fortfiel, alles übrige genau wie vorher gehandhabt wurde, und daß dann in dieser Hungerperiode vergiftet wurde. Der Ermittlung aller wünschenswerten Verhältnisse beim Übergang von Stoffwechselgleichgewicht zum Hunger und während der Hungerperiode selbst dienten zwei Versuche an normalen, während der ganzen Periode unvergifteten Tieren (1 und 4).

Einzelheiten der analytischen Methodik.

Stickstoff.

Der Stickstoff wurde in abgemessenen Teilen des Tagesharns nach Kjeldahl bestimmt. Bei der Veraschung wurde Kupfersulfat und Kaliumsulfat zugesetzt. Die Titration wurde unter Verwendung von Methylrot als Indicator vorgenommen.

Vom Kot wurden (entweder frisch oder nach dem Trocknen) Einzelproben entnommen, oder er wurde — was verläßlichere Resultate gab — als ganzes „verascht", worauf aliquote Teile der Aschenlösung zur Destillation und Titration des Ammoniaks entnommen wurden. Die erhaltenen Werte für den Gesamtkot wurden durch die Zahl der Tage dividiert, die seit dem Absatz des letzten Kotes verstrichen waren, und auf diese Weise dem Ansatz im Tagesstoffwechsel zugeführt.

Die Haare mehrerer Tage wurden gleichfalls als ganzes analysiert und die Werte in analoger Weise auf Tagesverlust berechnet.

Ammoniak.

Zur Ammoniakbestimmung wurde nach verschiedenen Vorversuchen die Methode von Folin[1]) mit gewissen Abänderungen gewählt. Dabei wird das Ammoniak bei gewöhnlicher Temperatur aus dem mit Soda versetzten Harn durch einen Luftstrom in Säure von einem bekannten Titer übergetrieben. Die von Folin angegebene Verwendung von Natriumchlorid und Petroleum wurde als entbehrlich gefunden. Jedoch war die Zeitdauer von Bedeutung; wir mußten zur Erzielung korrekter Resultate wesentlich längere Zeiten anwenden als Folin angibt, und zwar wählten wir gewöhnlich die Nacht, also einen Zeitraum von etwa 15 Stunden zum Übertreiben des Ammoniaks. Als Indicator benutzten wir auch hier Methylrot.

Aminosäuren.

Die Aminosäuren (einschließlich des Ammoniaks) wurden nach der Formaldehyd-Titrationsmethode von Henriques-Sörensen[2]) bestimmt.

Phosphorsäure.

Die Phosphorsäure wurde nach der Methode von Neumann[3]) mit einigen kleinen Verbesserungen bestimmt.

In einem Teil der Versuche wurde im Harn außerdem die mit Uranylacetat reagierende anorganische Phosphorsäure bestimmt; Indikator war dabei Ferrocyankalium.

Auf den Phosphor des Kotes wurde wie bei der Stickstoffbestimmung

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chemie **37**, 161. 1902/03.
[2]) Zeitschr. f. physiol. Chemie **63**, 27. 1909; **64**, 120. 1910.
[3]) Zeitschr. f. physiol. Chemie **37**, 115. 1902/03.

zum Teil in Einzelproben der Substanz, zum Teil in Teilportionen der Aschenlösung nach der Kjeldahlveraschung analysiert.

Chlor.

Zur Bestimmung der Chloride diente die von Snapper[1]) angegebene Methode, nachdem vorher eigene systematische Versuche die Bedingungen für die Gewinnung korrekter Resultate genauer umschrieben hatten. Die zur Analyse dienende Probe wurde mit etwa 5 ccm chlorfreier Salpetersäure (D. A. B. 5) und einer zur Bindung des Chlors hinreichenden Menge titrierter Silbernitratlösung versetzt, darauf unter Zufügung von Wasser und Permanganat in Pulver oder in Lösung allmählich zum Kochen erhitzt. Sobald die Entfärbung neu zugesetzten Permanganates in der Siedehitze nur mehr langsam erfolgte, konnte die Veraschung als beendet angesehen werden. Etwaiger Überschuß an Permanganat kann durch vorsichtigen Zusatz von Oxalsäure beseitigt werden, wobei aber aufs peinlichste jeder Überschuß von Oxalsäure zu vermeiden ist. In der Lösung erfolgt nach dem Erkalten in üblicher Weise die Titration mit Rhodanlösung gegen Eisen-Ammoniak-Alaun als Indicator.

Kreatinin.

Die Kreatininbestimmung wurde nach der colorimetrischen Methode von Folin[2]) ausgeführt; als Colorimeter diente in einer Reihe von Versuchen ein Instrument nach Dubosq, wobei die Vergleichslösung durch eine $^1/_{20}$ n-Kaliumbichromatlösung gebildet wurde. In der größeren Zahl der Versuche wurde ein Colorimeter nach Autenrieth und Königsberger[3]) benutzt; der Vergleichskeil dazu mit Aichungs- und Ablesungskurve war von der Firma Hellige in Freiburg bezogen; die Aichungskurve zeigte folgende korrespondierenden Werte:

Teilstrich	70	55	45	30	25	18
mg Kreatinin pro 1000 ccm	2,70	4,55	5,75	7,60	8,20	9,05

Meist wurde Kreatinin und Kreatin zusammen bestimmt; zur Überführung des im Harn vorhandenen Kreatins wurde der Harn am Rückflußkühler mit dem zehnten Teil seines Volumens konzentrierter (25 proz.) Salzsäure 3 Stunden lang gekocht. Im Versuch 4 wurden außerdem Bestimmungen des im nativen Harn vorgebildeten Kreatinins gemacht.

In den Versuchen mit Hungerperioden konnte die Gefahr bestehen, daß ein etwaiger Acetongehalt des Harns die Resultate fälschte; denn das gleiche Reagens (Pikrin in überschüssigem Alkali), das mit Kreatinin die charakteristische gelbrote Farbe liefert, gibt auch mit

[1]) Biochem. Zeitschr. **51**, 53. 1913.
[2]) Zeitschr. f. physiol. Chemie **41**, 223. 1904.
[3]) Münch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 19

Aceton eine ähnliche Färbung. Verschiedene Harne aus Hungerperioden wurden daher mit etwas Oxalsäure unter guter Kühlung destilliert, und das Destillat zur Prüfung auf Aceton verwendet. Es konnte bei den vor dem Hunger reichlich mit Fleisch gefütterten Tieren nicht mit Bestimmtheit nachgewiesen werden. Insonderheit lieferte das Destillat keine in Betracht kommende Färbung mit alkalischem Pikrat. Als Beispiel diene folgender Versuch:

Vom Harn 11 des Versuchs 5 (vom 7. Hungertag) wurden 100 ccm nach Verdünnung mit Wasser und etwas Oxalsäure destilliert, das Destillat auf 200 ccm aufgefüllt, davon 50 ccm — also entsprechend dem 20. Teil des Tagesharns — mit 75 ccm 1,2 proz. Pikrinsäure und 25 ccm 10 proz. Natronlauge versetzt. 5 Minuten später auf 200 ccm aufgefüllt und sofort im Colorimeter gemessen; es zeigte sich Farbengleichheit bei der Keilstellung 63 (im Mittel); Wiederholung des gleichen Versuchs mit 50 ccm destilliertem Wasser an Stelle des Harndestillats ergab die Zahl 65. Der Unterschied — falls er reell und nicht durch Ablesungsfehler bedingt ist — entspricht etwa 0,3 mg Kreatinin in 1000 ccm Lösung, also im Destillat vom 4. Teile des Tagesharns. In dieser Menge wurden aber als Kreatinin 175 mg bestimmt; die etwa durch Acetongegenwart bedingte Abweichung liegt also weit unterhalb der sonst in der Methode liegenden Fehler und kann ohne weiteres vernachlässigt werden.

Purinbasen und Allantoin.

Im Versuch 3 (Vergiftung im Hunger) wurde geplant, durch Bestimmung der Purinstoffe und ihrer Derivate im Harn Einblick in das Verhalten des Materials der Zellkerne unter der Vergiftung zu gewinnen. Diese Ermittlung ist schwierig, da diese Substanzen im Hunger nur in recht kleiner Menge zur Ausscheidung kommen; da außerdem die sonstigen Bestimmungen schon erhebliche Anteile des jeweiligen Tagesharns in Anspruch nahmen, konnte diese Schwierigkeit auch nicht durch Verarbeitung größerer Mengen Ausgangsmaterial überwunden werden. Beim Hunde spielen Purinbasen und Harnsäure eine geringere Rolle als das weitere Oxydationsprodukt der Harnsäure, das Allantoin, das unter gewöhnlichen Verhältnissen bei weitem den Hauptanteil der gesamten Purinausscheidung darstellt. Dessen quantitative Bestimmung ist aber nur mit Hilfe einer sehr zeitraubenden, schwierigen und kostspieligen Methode möglich. Unentbehrlich ist dabei als Fällungsmittel Phosphorwolframsäure, die im Kriege sehr selten geworden war und die wir nur noch durch Zufall in kleinen Mengen erhalten konnten. Nachdem sie bei einer Reihe von Analysen verbraucht war, sahen wir keine Möglichkeit, solche Bestimmungen fortzusetzen. Für die Unfehlbarkeit der von uns — wegen des geschilderten Mangels ohne hinreichende Vorübung — ausgeführten Analysen

möchten wir nicht einstehen. Immerhin führen wir die Zahlen an, da sie mit Vorbehalt einen gewissen Schluß zulassen.

Die Allantoinbestimmung geschah nach der Methode von Wiechowski[1]), bei der der Harn zunächst durch aufeinanderfolgende Fällung mit Phosphorwolframsäure, Bleiacetat, Silberacetat und jedesmalige Fortschaffung des Fällungsmittels sorgfältig von störenden Substanzen befreit wird, bis dann die Fällung des Allantoins mit Mercuriacetat erfolgen kann. Im Niederschlag wird entweder direkt der Stickstoff nach Kjeldahl bestimmt, oder es wird aus ihm das reine Allantoin regeneriert und zur Wägung gebracht.

Von den Harnsäure- und Purinkörperbestimmungen mißlang eine Analyse aus dem Mischharn mehrerer Tage der Anfangsperiode. Nur aus dem Mischharn vom 6. und 7. Tag (Vergiftungsperiode) besitzen wir Zahlen. Es wurde in bekannter Weise nach Krüger und Schmid[2]) verfahren. Fällung des Harns mit Kupfersulfat und Bisulfit, Zersetzen des ausgewaschenen Niederschlags mit Schwefelwasserstoff, Einengen des angesäuerten Filtrats (dabei Abscheidung der Harnsäure), Oxydation des Filtrats von der Harnsäure mit Braunstein in alkalischer Lösung und endlich erneute Fällung der Purinbasen mit Kupfersulfat und Bisulfit; im Harnsäure- und Purinbasenniederschlag wurde der Stickstoff nach Kjeldahl bestimmt. Wir brauchten nach Verarbeitung von 1500 ccm Mischharn (der Hälfte des Harns vom 6. und 7. Tag) 6.1 ccm $^{n}/_{10}$ Schwefelsäure für die Harnsäure und 0,35 ccm für die Purinbasen; das entspricht 0,0086 g Harnsäurestickstoff und 0,0005 g Purinbasenstickstoff für die durchschnittliche Tagesmenge Harn. Die Summe beider Zahlen ist annähernd 20 mal kleiner als der für dieselben Versuchstage ermittelte Durchschnittswert für Allantoin: ein erneuter Beweis, wie unwesentlich die Rolle der Harnsäure und Purinbasen beim Hunde für die Beurteilung des Zellkernstoffwechsels ist.

Beschreibung der Versuche.

Versuch 1.

Stoffwechselgleichgewicht und anschließende Hungerperiode.

Der Versuch begann am 7. VIII. 1917 abends $5^1/_2$ Uhr und dauerte bis 18. VIII. zur selben Stunde. Das Versuchstier Nora war eine kräftig gebaute langhaarige Hündin von etwa 10 kg Gewicht. Sie wurde nach einer Vorperiode 3 Tage lang, stets sofort nach dem Katheterisieren und Wägen, also kurz nach $5^1/_2$ Uhr, mit je 300 g analysiertem Pferdefleisch gefüttert und hungerte danach 8 Tage lang.

[1]) Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol. **11**.
[2]) Zeitschr. f. physiol. Chemie **35**, 1. 1905.

Tafel Ia.

Versuch Nr. 1 (Hündin Nora). Stoffwechselversuch bei Fütterung und im Hunger

Versuchstag	Einnahmen		Ausgaben													
			Harn							Kot[1]			Haare, Reste usw.	Gewicht	Bemerkungen
	Wasser	Pferdefleisch	Menge	Cl	P_2O_5 anorg.	P_2O_5 gesamt	N	NH_3-N	Aminosäuren-N netto	Menge	N	P_2O_5 gesamt	N		
1917	ccm	g	ccm	g	g	g	g	g	g	g	g	g	g	kg	
1. (7./8. VIII.)	225	300[2]	285	0,12	1,05	1,34	14,60	0,72	0,58	63,8	0,25	0,08	0,09	9,90	
2. (9. VIII.)	277	300	310	0,25	1,08	1,39	15,08	0,65	0,61		0,27	0,06	0,09	9,95	
3. (10. VIII.)	150	300	280	0,16	1,16	1,46	15,10	0,65	0,45		0,27	0,06	0,09	9,90	
Hungerperiode															
4. (11. VIII.)	125		85	0,026	0,45	0,55	4,48	0,28	0,81		0,27	0,06	0,05	9,80	
5. (12. VIII.)	15			0,008	0,40	0,43	3,10	0,23	0,12		0,27	0,06	0,05		Harn von 2 Tagen, Werte halbiert für je 1 Tag.
6. (13. VIII.)	120		136	0,008	0,40	0,43	3,10	0,23	0,12		0,27	0,06	0,05	9,75	
7. (14. VIII.)	83	0	62	0,01	0,38	0,43	2,94	0,16	0,39		0,27	0,06	0,05	9,55	
8. (15. VIII.)	8		63	0,05	0,42		2,76	0,12	0,22		0,27	0,06	0,05	9,45	
9. (16. VIII.)	15			0,17	0,42		2,63	0,11	0,17	58,9	0,27	0,06	0,05		Harn von 2 Tagen, Werte halbiert für je 1 Tag.
10. (17. VIII.)	9		122	0,17	0,42		2,63	0,11	0,17				0,05	9,33	
11. (18. VIII.)	90		58	0,17	0,44	0,46	2,44	0,10	0,20				0,05	8,99	24½-Stundenharn.

[1]) Der letzte Kot wurde abgesetzt am 3. VIII.
[2]) Das in den Versuchstagen 1—3 gereichte Futter, je 300 g Pferdefleisch, enthielt: N 15,62 g, P_2O_5 1,42 g, Cl 0,16 g.

Alle Analysenresultate im Harn gibt die Tabelle I (im Anhang) ausführlich wieder, die entsprechenden Werte für Kot, Haare und für das verfütterte Pferdefleisch und Wasser finden sich auf den Tabellen VII, VIII, IX und X (im Anhang). Die Zusammenfassung der Zahlen gibt Tafel I a und in übersichtlicherer, abgekürzter Form die Kurventafeln I, 1 bis I, 6.

Abb. I, 1. Gewicht.

Die Zahlen zeigen in den ersten 3 Tagen ein recht gutes Stoffwechselgleichgewicht für Stickstoff, Phosphorsäure und sogar für Chlor. Die Summe der Einnahmen und Ausgaben ergibt 47 : 46 g Stickstoff, 4,3 : 4,4 g Phosphorsäure und 0,48 : 0,53 g Chlor. Mit dem Einsetzen des Hungers fällt die Ausscheidung aller 3 Stoffe steil ab; vom ersten zumz weiten Hungertage erfolgt ein weiteres geringfügigeres Absinken, von da an bleiben für Stickstoff und Phosphorsäure die Werte nahezu konstant. Beim Chlor beginnt mit dem 5. Hungertage ein Anstieg der Ausscheidung, der wieder bis zu Werten hinaufführt, wie sie die Gleichgewichtsperiode zeigte; ein Blick auf die Wasserausscheidung — soweit sie wenigstens in der Harnmenge zum Ausdruck kommt — im Verhältnis zur Aufnahme zeigt übereinstimmend mit den Chlorwerten eine relative Wasserausschwemmung in den Tagen des Chloranstiegs.

Die Ammoniakwerte während der Fütterung sind gut konstant; sie machen etwas über 4% des Gesamtstickstoffs aus. Im Hunger fallen sie stark ab und erreichen nach einigen Tagen wieder den Betrag von etwa 4% des Gesamtstickstoffs.

Die Aminosäuren verhalten sich unregelmäßiger; starkes Absinken während des Hungers ist aber auch hier deutlich.

Wasseraufnahme.
Urinmenge.

Abb. I, 2. Wasserhaushalt.

(Als ein Nebenbefund sei erwähnt, daß mit dem Übergang von der Fütterung zum Hunger das Verhältnis der durch Uranyl fällbaren Phosphorsäure zu der Gesamtphosphorsäure anwächst; es schwankt in der Fütterungsperiode zwischen 78 und 80%, im Hunger zwischen 88 und 96%.)

Abb. I, 3. Chlor im Harn.

Abb. I, 5. Ammoniak- (schraffiert) und Aminosäurenstickstoff.

Abb. I, 4. Stickstoff (insgesamt).

Abb. I, 6. Phosphor im Harn (schraffiert: anorganisch).

Das Körpergewicht sank während des Hungers von 9,8 auf 9,0 kg; der durchschnittliche tägliche Gewichtsverlust betrug 1,2% des Anfangsgewichts.

Versuch 2.

Leichte Vergiftung im Stoffwechselgleichgewicht.

Zu dem Versuche diente dasselbe Tier wie im Versuch 1, nachdem es wieder eine Zeitlang gut gefüttert worden war und seinen Gewichtsverlust zum größten Teil wieder ausgeglichen hatte. Der Versuch begann am 27. VIII., abends $5^1/_2$ Uhr, also 9 Tage nach Aufhören der Hungerperiode vom Versuch 1. Das Tier blieb wiederum 3 Tage auf Stoffwechselgleichgewicht und wurde dann an der Grenze des 3. und 4. Versuchstages am 31. VIII., abends $5^3/_4$, nach dem Katheterisieren und Wägen und vor der Fütterung in der Gaskammer von 8 cbm mit 1,3 ccm Dichloräthylsulfid vergiftet. Die Substanz wurde in Benzol gelöst und nach Einbringen des Tieres in die Kammer versprüht; danach blieb das Tier noch 11 Minuten in der Kammer, die Vergiftungsdosis ist unter der Voraussetzung eines Konzentrationsabfalles von rund 50% etwa auf 1100 *c t* zu schätzen.

In der Kammer verhielt sich das Tier völlig ruhig, blinzelte kaum einmal mit den Augen. Um 6 Uhr fraß es seine gewohnte Fleischportion gierig und restlos auf. Um 7 Uhr hatte sich Lichtscheu und häufiger Lidschlag eingestellt. Am nächsten Morgen war das Tier völlig munter, wedelte zur Begrüßung usw., doch waren beide Augen an den Lidern mit gelblichem Sekret beklebt, die Bindehaut stark geschwollen. Am 2. Tage nach der Vergiftung war die Chemosis gebessert, jedoch die Hornhaut beiderseits deutlich getrübt; das Tier blinzelte und wischte die Augen häufig mit den Pfoten. Außerdem ließ es zeitweilig etwas „räuspernde“ Geräusche aus dem Rachen vernehmen, zwischen Röcheln, Keuchen und Husten stehende Laute. Das Allgemeinbefinden war gar nicht gestört. Am 4. Tage zeigte sich Vermehrung des Nasensekrets, der bald eine auch von außen sichtbare Schwellung der Nasenschleimhaut folgte. Unter langsamer Besserung dauerten dann Nasenkatarrh und beiderseitige Bindehautentzündung mit Hornhauttrübung an bis zum Ende des Versuchs am 13. IX., $5^1/_2$ Uhr nachm., trotzdem zeigte die allgemeine Munterkeit des Tieres in keinem Augenblick eine merkliche Beeinträchtigung.

Die Ergebnisse der Stoffwechselanalysen finden sich wieder zusammengestellt auf den Tabellen II, VII, VIII, IX, X, Tafel IIa und Kurventafeln II, 1 bis II, 6. Die Zahlenwerte zeigen trotz der geringen Giftdosis deutlich ein Ansteigen der Stickstoff- und Phosphorsäurewerte mit Beginn der Vergiftungsperiode. An der Stickstoffkurve ist aufs deutlichste zu erkennen, daß die Ausscheidung nach der Vergiftung die Einnahme beträchtlich übersteigt. Unter Abzug des mit dem Kot

Tafel IIa.

Versuch Nr. 2. Hündin Nora.

16 tägige Fütterungsperiode; Harn abgegrenzt am 27. VIII. 1917, $5^h 30'$ abends Vergiftung der Hündin mit Dichloräthylsulfid am 3. Versuchstag abends $5^h 30'$.

Versuchstag	Einnahmen		Ausgaben											
			Harn							Kot [1]			Haare, Reste usw.	Körpergewicht
	Wasser	Pferdefleisch	Menge	Cl	P_2O_5 anorg.	P_2O_5 gesamt	N*	NH_3-N	Aminosäuren-N	Menge	N	P_2O_5 gesamt	N	
1917	ccm	g	ccm	g	g	g	g	g	netto g	g	g	g	g	kg
1. (28. VIII.)	248	300 [2]	250	0,09	1,03	1,21	12,80	0,59	0,40		0,31	0,13	0,06	9,60
2. (29. VIII.)	67	300	245	0,14	1,03	1,25	12,47	0,51	0,43		0,31	0,13	0,06	9,75
3. (30. VIII.)	97	300	255	0,19	1,33	1,29	12,29	0,55	0,35	49,7	0,31	0,13	0,06	9,70
Vergiftungsperiode														
4. (31. VIII.)	7	300	252	0,76	1,14	1,21	13,27	0,56	0,50		0,32	0,10	0,05	9,65
5. (1. IX.)	13	300	235	0,59	1,56	1,63	12,94	0,67	0,43		0,32	0,10	0,05	9,45
6. (2. IX.)	35	300	240	0,36	1,41	1,64	13,07	0,59	0,48		0,32	0,10	0,05	9,30
7. (3. IX.)	70	300	220	0,29	1,36	1,50	13,69	0,56	0,44		0,32	0,10	0,05	9,10
8. (4. IX.)	93	300	182	0,18	1,49	1,83	13,86	0,62	0,38		0,32	0,10	0,05	9,05
9. (5. IX.)	98	300	235	0,11	1,38	1,71	13,25	0,61	0,40		0,32	0,10	0,05	9,05
10. (6. IX.)	80	300	210	0,16		1,57	12,92	0,54	0,62		0,32	0,10	0,05	9,00
11. (7. IX.)	157	300	226	0,11		1,59	12,81	0,53	0,52		0,32	0,10	0,05	8,95
12. (8. IX.)	117	300	475 (12. und 13. zusammen)	0,32		1,56	13,08	0,56	0,25		0,32	0,10	0,05	8,90
13. (9. IX.)	20	300		0,32		1,56	13,08	0,56	0,25		0,32	0,10	0,05	—
14. (10. IX.)	175	300	230	0,20		1,42	12,22	0,50	0,40		0,32	0,10	0,08	8,85
15. (11. IX.)	225	300	265	0,23		1,50	12,63	0,55	0,43	167,7	0,32	0,10	0,08	8,90
16. (12. IX.)	10	300	225	0,34		1,77	12,60	0,55	0,28				0,08	8,95

[1]) Der letzte Kot wurde abgesetzt am 26. VIII.

[2]) Das während des ganzen Versuches gereichte Futter, je 300 g Pferdefleisch, enthielt: 12,76 g N. 1,86 g P_2O_5, 0,32 g Cl.

und den Haaren verlorengehenden Stickstoffs findet man als Verhältnis von Einnahme zu Ausgabe für die ersten 3 Tage nach der Vergiftung 37,2 zu 39,4 g, für 6 Tage 74 : 80 g, für 10 Tage 124 : 132 g; demgegenüber sind die entsprechenden Werte vor der Vergiftung 37,2 : 37,6 und vom 11. bis 14. Tage nach der Vergiftung 37,2 : 37,5. Es werden also während einer 10 tägigen Periode nach der (leichten) Vergiftung täglich 0,8 g Stickstoff überschüssig ausgeschieden, die aus dem Eiweißbestande des Körpers stammen müssen.

Abb. II, 1. Gewicht.

Beim Phosphor läßt sich eine so klare Berechnung nicht ausführen, weil das Tier zu Versuchsbeginn nicht im Phosphorgleichgewicht war, sondern Phosphor retinierte. Der Ausgleich zwischen Defizit und Überschuß erfolgt ja bekanntlich bei der Phosphorsäure nur selten so prompt wie beim Stickstoff. Dennoch ist der Sprung nach oben in den Ausscheidungswerten im Augenblick der Vergiftung deutlich genug; die vermehrte Abgabe hält während der ganzen Versuchsdauer an.

Abb. II, 2. Wasseraufnahme (schraffiert) und Urinmenge.

Das Ammoniak des Harns zeigt eine geringfügige Schwankung nach oben während der ersten Tage nach der Vergiftung; auf jeden Fall läßt sich daraus schließen, daß keine vermehrte Bildung von unvollständig verbrannten Säuren (Oxybuttersäure usw.) stattgefunden hat, denn sonst

Abb. II, 3. Chlor im Harn.

Abb. II, 4. Stickstoff im Harn.

müßte der Ammoniakwert deutlich größer sein.

Die Aminosäuren lassen keinen Einfluß der Vergiftung erkennen; eine qualitative Störung im Abbau des Eiweißes, wie sie bei manchen anderen Vergiftungen, z. B. durch Phosphor, an der Vermehrung der Aminosäuren so deutlich erkennbar ist, kommt also gleichfalls nicht in Frage.

Chlor und Wasser zeigen am ersten Tag nach der Vergiftung eine plötzliche starke Ausschwemmung, um dann allmählich wieder abzusinken und etwa vom 4. Tag nach der Vergiftung ab normale und Gleichgewichtswerte zu erreichen.

Das Körpergewicht sinkt in den ersten 3 Tagen nach der Vergiftung — sicherlich zum großen Teil durch den Wasserverlust — beträchtlich ab, nämlich etwa 200 g pro Tag, in den folgenden sieben Tagen weniger, nämlich 34 g pro Tag; diese Zahl würde bei der Umrechnung auf den Stickstoffgehalt des lebenden Organeiweißes etwa den Wert von 1 g täglichen Stickstoffverlustes ergeben, während tatsächlich 0,8 g gefunden wurden; die Übereinstimmung ist für diese Art der Berechnung befriedigend genau, um die vermehrte Stickstoffausscheidung und den Gewichtsabfall in ursächlichen Zusammenhang zu

bringen. — Im ganzen ging das Körpergewicht während der 10 tägigen auf die Vergiftung folgenden Periode von 9,7 auf 8,9 kg zurück, also täglich um 0,8% des Ausgangsgewichts (gegen nur 1,2% bei absolutem Hunger). Sehr bemerkenswert ist aber, daß auch in der folgenden Periode, wo das Tier gleichmäßig mit je 300 g Fleisch täglich weitergefüttert wurde, nur eine sehr geringe Tendenz zu erneutem Anstieg des Körpergewichts bemerkbar war. Bis 18. IX., also noch eine Woche länger schwankte das Gewicht um den Wert von 8,8 kg; am 7. X., also 37 Tage nach dem Vergiftungstermin, 27 Tage nach Verschwinden des Stickstoffdefizits, wog das Tier nur 9,2 kg, hatte also nur 0,4 kg zurückgewonnen. Danach scheint es, als ob durch die Vergiftung eine länger dauernde Schädigung der Funktionen des Stoffansatzes gesetzt würde.

Abb. II, 5. Ammoniak- und Aminosäurenstickstoff (schraffiert).

Abb. II, 6. Phosphor im Harn (schraffiert: anorganisch).

Versuch 3.

Tödliche Vergiftung während einer Hungerperiode.

In diesem Versuche wurde wiederum die gleiche Hündin Nora, die schon die Versuche 1 und 2 durchlaufen hatte, benutzt. Dies schien immerhin erlaubt, da das Tier durch seinen, wenn auch langsamen Gewichtsansatz deutlich seine Erholung von der ersten leichten Vergiftung erwies, übrigens auch sonst völlig gesundes und normales Verhalten zeigte. Der Versuch begann mit Hunger und gleichzeitiger Harnabgrenzung am 7. X. 1917, $5^1/_2$ Uhr nachm., nachdem bis zum 6. X. regelmäßig zur gleichen Tagesstunde mit 300 g gekochten Pferde-

fleisches gefüttert worden war. Am Anfang des sechsten Versuchstages, am 12. X. 1917, $5^3/_4$ Uhr nachm. wurde in der 8-cbm-Kammer mit 2,4 ccm Dichloräthylsulfid (in Benzollösung) und 10 Minuten Einatmungsdauer vergiftet; daraus berechnet sich schätzungsweise $ct = 1900$ (etwa $^1/_2$ der errechneten Konzentration).

Während der Vergiftung zeigte das Tier keinerlei Symptome außer leichtem Blinzeln, kurz danach nur eine abnorm feuchte Nase. Am folgenden Morgen war das Allgemeinbefinden ungetrübt, das Tier wedelte, drängte aus dem Käfig usw. Auge und Nase waren feucht, die Conjunctiven etwas gerötet, nicht geschwollen. Vor dem Maul stand etwas Schaum, mehrfacher starker Husten entleerte schaumig-schleimige, gelegentlich etwas blutdurchsetzte Massen in reichlicher Menge; die Atmung erfolgte achtzehnmal in der Minute. Am 2. Tage waren die Bindehäute geschwollen, die Hornhäute stärker getrübt als vorher, die Nase mit wässerigem und eitrigem Sekret gefüllt. Die Atmung erfolgte stoßweise, schwer röchelnd 32 mal in der Minute. Das Allgemeinbefinden war jetzt deutlich beeinträchtigt; das Tier lag apathisch im Käfig. Vom Harn dieses Tages wurde eine Probe zentrifugiert und das Sediment mikroskopisch untersucht. Es fanden sich große flache und kleinere geschwänzte Epithelien, Leukocyten, vereinzelte Erythrocyten und hyaline Zylinder. Am Morgen des dritten Tages, 15. X., 9 Uhr vorm. wurde das Tier tot, aber noch warm gefunden; es hatte also die Hälfte des 3. Tages nach der Vergiftung noch erlebt. Der Harn dieses halben Tages wurde noch gesammelt und analysiert.

Die Sektion ergab folgenden Befund (Heitzmann): Umgebung der Lidränder mit trockenen Borken bedeckt; Hornhaut getrübt, Bindehaut stark gerötet, zum Teil fleckig; eitriges Sekret in der Nasenöffnung. Bei Öffnung des Brustkorbs sind die Lungen ziemlich zurückgesunken, das vordere Mediastinum von einem großblasigen Emphysem eingehüllt, das sich auch auf das hintere Mediastinum fortsetzt. Der weiche Gaumen und Zungengrund ein wenig bläulichrötlich verfärbt; im Nasenrachenraum dünnflüssiger gelblichgrüner Eiter. Auf der hinteren Rachenwand oberflächliche Verätzung der stark geröteten Schleimhaut; Tonsillen gerötet — hinter der Speiseröhre am Halse und bis hinunter zum Zwerchfell findet sich eine Fortsetzung des Emphysems —, Kehldeckel stark verdickt, graurot. Ränder graugrünlich, wie angeätzt. Kehlkopfeingang nur ein schmaler Spalt, in graugrünlichem Schleim eingebettet. Die ganze Kehlkopfschleimhaut stark geschwollen, am Übergang zur Trachea eine gelbliche zähe Masse von 1 cm Breite und etwa 2 mm Dicke, die sich in Form eines graugrünen, fast 1 cm breiten Streifens nach abwärts fortsetzt. Sonst Luftröhrenschleimhaut dunkelrot, zum Teil von einer feinen, graugrünlichen, leicht ablösbaren Membran bedeckt, die sich auch in die Bronchien hinein fortsetzt; bis in das Lungengewebe hinein ist die Schleimhaut auch der kleineren Bronchien düsterrot mit leicht grauen Belägen. Pleura überall intakt. In beiden Oberlappen zeigt sich unter ihr ein etwa 4 cm vom Rande beginnendes interstitielles Emphysem, dessen einzelne Bläschen perlschnurartig immer größer werden und in das Emphysem des Mediastinums überführen. Sonst sind die Oberlappen wenig lufthaltig, die Außen-

flächen fast schwarz, rotgefleckt, dazwischen etwa linsengroße, leicht erhabene Läppchenbezirke von hellroter Farbe; die Unterlappen bläulichrot, völlig luftleer, von milzartiger Beschaffenheit. Gewicht der Lungen 171 g (= 21 g pro kg). Auf dem Durchschnitt entleert sich aus den hellen Lungenpartien schaumiges Ödem, aus den blauschwarzen zum Teil Schaum, zum größten Teil Blut. Im rechten Herzen schwarzgeronnenes Blut, linkes Herz nur halb kontrahiert, Blut ausgeflossen; im rechten Herzrohr Speckhautgerinnsel. — Bauchhöhle: Alle Venen prall gefüllt, Leber bläulichrot, sehr blutreich, Läppchenzeichnung deutlich. Beide Nieren mit prallgespannter Kapsel, bläulichrot; Rinde dunkelbraun, Mark bläulichweißlich. Nebenniere: Rinde braunrot. Pankreas graurot mit vereinzelten punktförmigen Blutungen. Milz bläulichrot; Magenschleimhaut größtenteils dunkelrot, Dünndarmschleimhaut geschwollen und gerötet, Dickdarmschleimhaut in Längsstreifen gerötet; Blasenschleimhaut stark gerötet, zum Teil mit bläulichen Flecken an der Hinterwand.

Abb. III, 1. Gewicht.

Die Ergebnisse der Stoffwechselanalysen finden sich auf den Tabellen III, VII, VIII, IX, X (Anhang), Tafel IIIa und Kurventafeln III 1 bis III 7.

Die Stickstoffausscheidung in den ersten 5 Tagen reinen Hungers verlief qualitativ genau und quantitativ annähernd so wie in der Normalhungerperiode des Versuchs 1. Es wurden im ganzen 17,4 g Stickstoff ausgeschieden gegenüber 16,4 g in der gleichen Zeit dieses Versuchs. Auf Körpergewicht

Tafel IIIa
Versuch Nr. 3 Hündin Nora.
$7^1/_2$tägige Hungerperiode mit Vergiftung des Tieres durch 1900 ct Dichloräthylsulfid am Ende des 5. Versuchstages.

Versuchstag	Einnahmen	Ausgaben									Körpergewicht
		Harn						Kot		Haare	
	Wasser	Menge des Harns	Cl	P_2O_5 gesamt	N	Kreatinin-N	Allantoin-N	N	P_2O_5	N	(am Anfang des Tages)
1917	ccm	ccm	g	g	g	g	g	g	g	g	kg
1. (7. X.)	20	95	0,12	0,64	4,27	0,13	0,145	0,12	0,04	0,22	9,20
2. (8. X.)	40	82	0,10	0,85	3,27	0,14	—	0,12	0,04	0,22	8,95
3. (9. X.)	30	71	0,11	0,64	3,10	0,15	0 158	0,12	0,04	0,22	8,75
4. (10. X.)	35	75	0,22	0,72	3,44	0,17	—	0,12	0,04	0,22	8,60
5. (11. X.)	85	72	0,11	0,63	3,32	0,16	0,204	0,12	0,04	0,22	8,45
Vergiftungsperiode.											
6. (12. X.)	620	510	1,70	0,97	5,09	0,26	—	0,12	0,04	0,11	8,30
7. (13. X.)	363	197	0,17	1,12	7,73	0,32	0,233	0,12	0,04	0,11	7,85
8.[1] (14. X.)	20	450	0,44	1,06	6,02	0,29	—	0,12	0,04	0,11	7,80

[1]) Etwa 12-Stundenharn; gefundene Werte für Cl, P_2O_5, N und Kreatinin-N verdoppelt (auf annähernden Tagesbetrag).

bezogen wird die Differenz noch ein wenig größer. Die Frage kann offen bleiben, ob hier etwa noch eine Nachwirkung der ersten Vergiftung mit Dichloräthylsulfid zum Ausdruck kommt. Mit dem Einsetzen der neuen Vergiftung schnellen die Stickstoffwerte mächtig in die Höhe und erreichen am

Abb. III, 2. Wasseraufnahme (schraffiert) und Harnmenge.

Abb. III, 8. Chlor im Harn.

Abb. III, 5. Kreatininstickstoff.

Abb. III, 4. Stickstoff im Harn.

Abb. III, 6. Allantoinstickstoff.

zweiten Tage das $2^1/_3$ fache des Normal-Hungerbetrages. Da der gesamte Harnstickstoff des hungernden Tieres dem Eiweißbestande des Körpers entstammt, so beweist das Resultat eine gewaltige Wirkung der Vergiftung auf den Gewebszerfall. Daß diese Wirkung in diesem Umfang eine Folge der lokalen Erkrankung der Atmungsorgane sei, ist nicht sicher auszuschließen, doch unwahrscheinlich.

Die Phosphorausscheidung im Hunger beträgt nicht viel weniger als das Doppelte der früheren Hungerperiode. Nach der Vergiftung wächst sie ebenfalls erheblich an, nahezu auf das Anderthalbfache des vorherigen Durchschnittswertes.

Die Kreatininwerte in der Hungerperiode schwanken wenig um den Wert 0,15 g herum, vielleicht mit einer ganz geringen Tendenz anzuwachsen. Der durchschnittliche Wert für den Kreatininstickstoff macht 0,0016% des Körpergewichts pro Tag aus. Mit der Vergiftung schnellen die Zahlen bis auf den doppelten Betrag in die Höhe. Die Kreatininausscheidung ist deshalb ein besonders wichtiger Faktor, weil sie uns Aufschluß gibt über den Zerfall einer bestimmten Art von Gewebe, nämlich der Muskulatur; aus den Beobachtungen kann also geschlossen werden, daß die tödliche Vergiftung die Zersetzung der doppelten Menge Muskelsubstanz zur Folge hat wie der Hunger allein.

Abb. III, 7. Phosphor im Harn.

Weniger klar sind die Resultate, die die Analysen auf Allantoin ergeben haben. Die Größenordnung aller aufgeführten Zahlen stimmt mit den sonst von Hunden bekannten Analysen gut überein. Die 3 Werte aus der Hungerperiode scheinen eine gewisse Tendenz des Anstiegs während des Hungers anzudeuten; demgegenüber würde es wenig besagen, daß der einzige während der Vergiftungsperiode erhaltene Wert, zu dem wir einigermaßen Vertrauen haben können, den höchsten Betrag der ganzen Versuchsreihe erreicht. Dazu kommt die Unsicherheit, die der Wert an sich beibehält infolge der kleinen Titrations- und Wägungszahlen, die daher auch nicht übermäßig gut zusammenstimmen. Endlich wäre der Anstieg — seine Realität vorausgesetzt — geringer gegenüber den Werten für Gesamtstickstoff und Kreatinin. Bei dieser Sachlage

möchten wir keinen andern Schluß ziehen als den, daß die Analysen einen Anhaltspunkt für die Annahme gesteigerter Allantoinausscheidung nach der Vergiftung nicht ergeben haben. Demnach kann eine besondere — spezifische — Wirkung auf den Zerfall von Zellkernen oder kernreichem Gewebematerial vorläufig nicht in Betracht kommen.

Ein auffallendes Verhalten zeigt die Chlorausscheidung, die jedoch nur verständlich wird bei gleichzeitiger Betrachtung des Wasserwechsels. Im Hunger finden sich niedrige, recht konstante Werte von Wasseraufnahme und -abgabe, sowie von Chlorausscheidung. Die Chlorausscheidung zeigt also nicht das in dem früheren Versuche 1 beobachtete Absinken bis nahezu zum Nullwert, sondern hält sich etwa auf der Höhe wie früher im Stoffwechselgleichgewicht. Am ersten Tage nach der Vergiftung nimmt das Tier gewaltige Mengen Wasser auf (620 ccm, das 15fache des vorherigen Durchschnitts) und gibt dementsprechend auch große Mengen Harn ab; diese plötzliche abnorme Durchschwemmung des Körpers hat erklärlicherweise auch eine mächtige Ausschwemmung von Salz zur Folge, die als ein Chlorwert von 13facher Größe gegenüber dem vorherigen Durchschnittsbetrag zum Ausdruck kommt. Die abnorme Wasseraufnahme dürfte auf die Beschwerden des Tieres in seinen oberen Luftwegen zurückzuführen sein, besonders brennende Schmerzen in der Rachen- und Kehlkopfgegend, die es durch Wasseraufnahme zu kühlen suchte. Am zweiten Tag sind Wasseraufnahme und -abgabe zwar vermindert, jedoch immer noch recht hoch, die Chlorausscheidung ist dagegen auf den normalen Betrag abgesunken; sie steigt am letzten halben Tage, den der Hund noch am Leben blieb, wieder etwas an, da gleichzeitig ohne wesentliche Wasseraufnahme die Abgabe von Körperflüssigkeit wieder stark anwuchs.

Das Körpergewicht sank in den 5 Tagen der Hungerperiode von 9,2 auf 8,3 kg, d. h. täglich um 2,0% des Anfangsgewichts. Die Abnahme ist größer als im Versuch 1, wo sie 1,2 betrug; dies stimmt mit der höheren Stickstoffzahl überein. Wiederum ist die Frage zu berühren, ob diese stärkere Einschmelzung des Körpergewichts durch den Hunger noch eine Folge der früheren Vergiftung sei; dies ist mindestens möglich, wenn nicht wahrscheinlich. — Aus der Vergiftungsperiode liegen nur die Werte von 2 Tagen vor; sie zeigen jedoch einen deutlichen Knick der Kurve nach unten, also einen stärkeren täglichen Gewichtsabfall als vorher (2,7% vom Anfangsgewicht), und dies trotz Einsparung von Wasser, wie ein Blick auf die Zahlen für die Wasser- und Harnmenge zeigt. Also auch die Gewichtskurve beweist einen starken Zerfall von Körpersubstanz als Folge der Vergiftung.

Versuch 4.

Stoffwechselgleichgewicht und anschließende Hungerperiode. (Parallelversuch zu Versuch I an einem zweiten Individuum.)

Das neue Versuchstier, die Hündin Lotte, war von zarterem Bau und wohl auch empfindlicherer Rasse als Nora, aber in gutem Ernährungszustand. Das Körpergewicht betrug zu Beginn des Versuchs, am 17. IX., $5^1/_2$ Uhr nachm., 8,50 kg. Das Tier erhielt nach einer Vorperiode 7 Tage lang je 300 g gekochtes analysiertes Pferdefleisch und hungerte danach weitere 8 Tage, von denen jedoch nur die 7 ersten analytisch verfolgt wurden.

Abb. IV, 1. Gewicht.

Die Resultate finden sich auf den Tabellen IV, VII, VIII, IX, X (Anhang), der Tafel IVa und den Kurventafeln IV 1 bis IV 7 zusammengestellt.

Das Tier befand sich in gutem Stoffwechselgleichgewicht, wie vor allem die Konstanz des Gewichtes bei geringfügigen Schwankungen des Wasserwechsels erkennen läßt. Die Stickstoffbilanz stimmt damit gut überein: Einnahme 113,8 g, Ausgabe 113,1 g für die sieben Tage.

Phosphorsäure und Chlor stellen sich im Laufe des Versuchs gut ins Gleichgewicht, nachdem im Anfang etwas Chlor eingespart, Phosphorsäure vermehrt abgegeben wurde. Für die letzten vier Tage der Gleichgewichtsperiode stellen sich Einnahme zu Ausgabe bei Phosphorsäure auf 7,7 : 7,2 g, bei Chlor auf 1,06 zu 1,04 g.

Das Ammoniak zeigt gute Konstanz der Ausscheidung; sein Anteil am Gesamtstickstoff beträgt

Abb. IV, 2. Wasseraufnahme (schraffiert) und Harnmenge.

Tafel IVa.

Versuch Nr. 4. Hündin Lotte.

14tägiger Stoffwechselversuch bei Fütterung und im Hunger. Harn abgegrenzt am 16. IX. 1917 abends 5^h 30′.

Versuchstag	Einnahmen		Ausgaben											Körpergewicht (am Anfang des Tages)
			Harn								Kot		Haare, Reste	
	Wasser	Pferdefleisch	Menge des Harns	Cl	P_2O_5 gesamt	N	NH_3-N	Aminosäuren-N netto	Kreatinin-N gesamt	Kreatinin-N vorgebildet	N	P_2O_5 gesamt	N	
1917	ccm	g	ccm	g	g		g				g		g	kg
1. (17. IX.)	237	300	300	0,10	2,04	15,72	0,70	0,32			0,48	0,27	0,03	8,50
2. (18. IX.)	230	300	306	0,16	1,90	16,01	0,68	0,54			0,48	0,27	0,03	8,60
3. (19. IX.)	195	300	310	0,17	2,04	15,86	0,66	0,41			0,48	0,27	0,03	8,60
4. (20. IX.)	208	300	285	0,25	1,78	15,76	0,64	0,42	0,43	0,18	0,48	0,27	0,03	8,65
5. (21. IX.)	153	300	320	0,24	1,80	15,54	0,60	0,47	0,32	0,22	0,48	0,27	0,03	8,65
6. (22. IX.)	108	300	480	0,27	1,62	15,57	0,65	0,32	0,43	0,28	0,48	0,27	0,03	8,65
7. (23. IX.)	205	300		0,27	1,62	15,57	0,65	0,32	0,43	0,28	0,13	0,07	0,03	
Hungerperiode.														
8. (24. IX.)	70	0	110	0,09	0.61	4,22	0,25	0,51	0,11		0,13	0,07	0,03	8,50
9. (25. IX.)	40	0	74	0,005	0,37	2,86	0,17	0,28	0,12	0,10	0,13	0,07	0,03	8,30
10. (26. IX.)	107	0	112	0,05	0,64	2,85	0,19	0,55	0,15	0,14	0,13	0,07	0,03	8,25
11. (27. IX.)	80	0	108	0,07	0,62	2,83	0,14	0,35	0,14	0,13	0,13	0,07	0,03	8,15
12. (28. IX.)	20	0	78	0,07	0,62	2,83	0,14	0,35	0,14	0,13	0,13	0,07	0,03	8,00
13. (29. IX.)	142	0	235	0,09	0,70	2,81				0,10	0,13	0,07	0,03	7,85
14. (30. IX.)	82	0	148	0,13	0,68	2,81				0,10	0,13	0,07	0,03	7,95

Anmerkung: Das in den Versuchstagen 1—7 gereichte Futter, je 300 g Pferdefleisch, enthielt: 16,26 g N, 1,80 g P_2O_5, 0,26 g Cl.

wiederum 4%. — Die Werte für die Aminosäuren schwanken, auch im Hunger ändern sie sich nicht wesentlich (im Gegensatz zu dem früheren Versuch 1).

Sämtliche anderen Werte aber zeigen mit einsetzendem Hunger

Abb. IV, 3. Chlor im Harn.

Abb. IV, 5. Ammoniak- und Aminosäuren-stickstoff (schraffiert).

Abb. IV, 4. Stickstoff im Harn.

Abb. IV, 6. Kreatinin (+ Kreatin; vorgebildetes Kreatinin schraffiert).

einen steilen Abfall, der erst am 2. Tage ganz vollendet ist. Die Beträge für Stickstoff und Ammoniak bewegen sich sehr nahe den im Versuch 1 an einem anderen, etwa gleichschweren Tier gefundenen, während sie für Phosphorsäure auch im Hunger etwas höher bleiben.

Das Chlor verhält sich gleichfalls ganz analog dem Versuch 1 und im Gegensatz zum Versuch 3; es erreicht am 2. Hungertage nahezu

den Wert 0, um sich dann allmählich wieder den normalen, auch im Stoffwechselgleichgewicht ausgeschiedenen Werten zu nähern. Mit dem Chlor parallel geht auch hier wieder das Wasser, insofern in den ersten Hungertagen die Harnmenge die Menge des aufgenommenen Wassers nur wenig, später wieder mehr überwiegt.

Das Kreatinin (einschließlich des Kreatins) zeigt während der Fütterung ziemlich konstant einen Wert, der etwa 2,5% des Gesamtstickstoffs entspricht. Das vorgebildete Kreatinin macht nur etwa zwei Drittel, Kreatin den Rest des Gesamtwertes aus. Bekanntlich ist Fleisch sehr reich an Kreatin, das im Organismus zum Teil in Kreatinin verwandelt wird. Im Hunger sinkt das Gesamtkreatinin auf etwa ein Drittel herab, während gleichzeitig das vorgebildete Kreatinin einen weit größeren Anteil, nämlich etwa neun Zehntel des Gesamtwertes übernimmt. Der ganze Betrag stammt aus den Muskeln des Körpers und macht nun 4,5% des Gesamtstickstoffs aus. Bezogen auf Körpergewicht ist der Kreatininstickstoff der ersten 5 Hungertage täglich gleich 0,0015% (gegen 0,0016% im Versuch 3).

Abb. IV. 7. Phosphor im Harn.

Das Körpergewicht sank in der Hungerperiode von 8,5 auf 7,6 kg; es verminderte sich also täglich um 1,5% des Anfangsgewichtes (gegen 1,2% im Versuch 1).

Versuch 5.

Leichte Vergiftung während einer Hungerperiode.

Der Versuch wurde an demselben Tier Lotte ausgeführt, das den Versuch 4 durchgemacht hatte. Das Tier hatte sich nach dem Hunger gut erholt und wieder Gewicht angesetzt. Am 2. X. 1917, ehe es zum erstenmal fraß, wog das Tier 7,5 kg; es hatte also im ganzen 1 kg während des Hungers verloren. Am 8. X., also 6 Tage später, wog es nach entsprechender Fütterung 8,3 kg, also nur 0,2 kg weniger als vor dem Hunger; vier Fünftel des Verlustes hatte es in dieser kurzen Zeit eingeholt. Später jedoch magerte es ohne ersichtlichen Grund bei fortgesetzter guter Fütterung wieder etwas ab, so daß es am 27. X. nur noch 7,85 kg wog.

Am 28. X., $5^1/_2$ nachm. trat es mit einem Gewicht von 7,6 kg mit beginnendem Hunger in den Versuch ein, der 12 Tage fortgesetzt wurde; am 9. X. zur gleichen Stunde erhielt es zum erstenmal wieder Futter. Nach 4 Hungertagen, am 1. XI., $5^3/_4$ nachm., wurde das Tier in der 8-cbm-Kammer mit 1,6 ccm Dichloräthylsulfid 10 Minuten lang vergiftet: $ct = 1250$. Währenddessen verhielt es sich völlig ruhig, blinzelte nur ab und zu etwas mit den Augen. Eine halbe Stunde danach kniff es öfter die Lider zusammen, ebenso am folgenden Morgen, wo es auch mit den Pfoten die Augen wischte. Außerdem schneuzte es häufig mit der Nase. Die Conjunctiven waren stark geschwollen und gerötet, die Hornhäute leicht getrübt. Im übrigen war das Tier sehr munter, bezeigte lebhafte Freßlust usw. Husten trat nicht auf. Am 4. Tage nach der Vergiftung war die Schwellung der Augen etwas geringer, dagegen war der Nasenkatarrh verschlimmert. Die Nasenlöcher zeigten ein starkes eitriges und borkiges, etwas stinkendes Sekret; die Schleimhaut war stark geschwollen, die Nase sichtlich verstopft. Nasen- und Bindehautkatarrh dauerten dann noch längere Zeit, 2—3 Wochen nach der Vergiftung an, um sich langsam zu bessern. Das Allgemeinbefinden zeigte vom 5. Tage nach der Vergiftung an etwas Mattigkeit und Apathie, die sich nach Wiederbeginn der Fütterung allmählich verlor. Einige Wochen später war das Tier wieder im gleichen Zustande wie vor dem Versuch; nur einige weiße Horn-

Tafel Va.

Versuch Nr. 5. Hündin Lotte.

12tägige Hungerperiode mit Vergiftung des Tieres am Ende des 4. Versuchstages mit 1250 *ct* Dichloräthylsulfid.

Harn abgegrenzt am 28. X. $5^h 30'$ abends.

Versuchstag 1917	Einnahme Wasser ccm	Ausgaben: Menge des Harns ccm	Cl g	P_2O_5 gesamt g	N g	NH_3-N g	Aminosäuren-N netto g	Kreatinin-N g	Körpergewicht (am Anfang des Tages) kg
1. (28. X.)	35	96	0,15	0,58	3,38	0,12	0,03	0,13	7,60
2. (29. X.)	55	60	0,18	0,47	2,78	0,15	0,03	0,12	7,52
3. (30. X.)	95	93	0,24	0,56	2,59	0,23	0,005	0,14	7,42
4. (31. X.)	50	100	0,20	0,43	2,67	0,15	0,035	0,13	7,25
Vergiftungsperiode.									
5. (1. XI.)	275	120	0,23	0,97	3,56	0,13	0,04	0,18	7,20
6. (2. XI.)	75	118	0,04	0,73	4,50	0,29	0,08	0,24	6,95
7. (3. XI.)	390	186	0,08	0,99	4,78	0,30	0,05	0,22	6,95
8. (4. XI.)	155	178	0,08	1,21	5,90	0,36	0,04	0,23	6,70
9. (5. XI.)	140	221	0,04	1,28	5,65	0,30	0,05	0,26	6,45
10. (6. XI.)	135	165	0,07	1,53	5,43	0,22	0,04	0,25	6,25
11. (7. XI.)	220	188	0,12	1,31	5,43	0,26	0,04	0,26	6,05
12. (8. XI.)	180	166	0,06	1,60	5,40	0,25	0,05	0,25	5,90

hautflecken und eine dadurch bedingte mangelhafte Sehleistung blieben als dauernder Schaden zurück.

Die Resultate der während des Versuches vorgenommenen Analysen zeigen die Tabellen V, VII, VIII, IX, X (Anhang), Tafel Va und Kurventafeln V 1 bis V 7.

Die Werte der Hungerperiode legen einen Vergleich mit den analogen Werten des Versuchs 4 nahe. Es zeigt sich fast überall eine weitgehende Übereinstimmung; es genüge, die Zahlenwerte für die zweiten bis vierten Tage in beiden Versuchen nebeneinanderzustellen.

	Stickstoff	Ammon.-Stickstoff	Kreat.-Stickstoff	Phosphorsäure	Wasseraufnahme	Harnabgabe
Versuch 4 . . .	8,5	0,50	0,41	1,63	227	294
Versuch 5 . . .	8,1	0,53	0,33	1,46	200	251

Abb. V, 1. Gewicht.

Im allgemeinen bleiben die Werte des Versuchs 5 etwas zurück; doch ist zu berücksichtigen, daß das Ausgangsgewicht auch nur 7,6 gegen 8,5 kg betrug. Der Kreatininwert macht täglich 4,1% des Gesamtstickstoffs aus, sowie 0,0015% des Körpergewichts (gegen 4,5 und 0,0015% im Versuch 4).

Abweichend verhalten sich Chlor und Aminosäuren. Chlor bleibt in diesem Versuch (analog Versuch 3) dauernd auf Zahlenwerten, wie sie etwa der Fütterung entsprechen würden, während die Aminosäuren abnorm kleine Beträge zeigen. Einen Grund dafür vermögen wir nicht anzugeben.

Das Körpergewicht verhält sich, wie es nach den früheren Hungerversuchen zu erwarten war: es sinkt binnen 4 Tagen von 7,6 auf 7,2, d. h. täglich um 1,3% des Anfangsgewichts (1,2% im Versuch 1; 1,5% im Versuch 4).

Es wäre also mit gutem Grund zu erwarten gewesen, daß bei fehlendem Einfluß des Giftes auch die späteren Tage des Hungerversuchs im großen und ganzen die gleichen Befunde geliefert hätten, wie in dem länger ausgedehnten Versuch 4. Statt dessen ändert sich das Bild vom Termin der Vergiftung an auf das schlagendste: die Stickstoff- und Kreatininwerte klettern in die Höhe, bis sie am 4. Tage einen konstanten Betrag erreichen, der für beide genau die doppelte Höhe hat wie vorher. Das Ammoniak folgt etwas unregelmäßiger, erreicht aber auch im Durchschnitt etwa die doppelte Ausscheidungsgröße. Die Phosphorsäure kommt sogar beinahe auf das Dreifache.

Demgegenüber lassen die Aminosäuren, die ja freilich nur Zwischenprodukte, nicht eigentliche Endprodukte des Stoffwechsels sind, nur eine geringfügige Erhebung erkennen.

Eigentümlich verhalten sich in diesem Versuche Wasser und Chlor. Am 1. und 3. Tage nach der Vergiftung werden abnorm große Wassermengen aufgenommen, wahrscheinlich wieder unter dem Einfluß

Abb. V, 2. Wasseraufnahme (schraffiert) und Harnmenge.

Abb. V, 3. Chlor.

Abb. V, 4. Stickstoff.

Abb. V, 5. Ammoniak- und Aminosäurenstickstoff (schraffiert).

Abb. V, 6. Kreatinin (Maßstab versehentlich etwas verschoben).

der lokalen Beschwerden im Schlunde usw. Dies Wasser wird jedoch nicht prompt wieder ausgeschieden, sondern scheint zu einem erheblichen Anteil dem Körper erhalten zu bleiben. Daher findet sich auch keine Chlorausschwemmung, wie z. B. in den Versuchen 2 und 3, sondern eher eine Einsparung von Chlor vom 2. Tage nach der Vergiftung an. Trotz dieser relativen Wasserretention sinkt das Körpergewicht nach der Vergiftung steiler ab, als in der vorhergehenden Hungerperiode, nämlich von 7,2 auf 5,9 kg im Laufe von 7 Tagen, d. h. täglich um 2,6% des Anfangsgewichts, also doppelt so rasch wie vorher.

Abb. V, 7. Phosphor.

Da das Tier die ganze Zeit von seinem eigenen Körperbestande zehrte, andererseits durch die Vergiftung nur am Auge und an der Nasenschleimhaut deutliche lokale Schädigungen erlitt und sie ohne die geringsten Zeichen von Atemnot, Husten u. dgl. bis zur völligen Genesung überstand, so tritt der mächtige und nachhaltige Einfluß des Giftes auf den Stoffwechsel besonders eindringlich hervor; es wirkt ohne Zweifel direkt auf die Gewebe, speziell wohl die Muskulatur im Sinne eines beschleunigten Abbaus.

Versuch 6.

Stoffwechselgleichgewicht und Vergiftung mit gleichzeitigem Hunger.

Dieser als letzter aufgeführte Versuch war zeitlich der erste von uns unternommene. Er ist in der Anlage nicht richtig gelungen, da eine Anzahl Fehler begangen wurden, die später auf Grund dieser Erfahrungen vermieden werden konnten: Zunächst fiel der Versuch, der am 11. VII., $9^1/_2$ vorm., begann, in die heißeste Zeit des Jahres, wo die Verteilung eines größeren Fleischstückes in viele gleichmäßige Einzelportionen kaum möglich ist; da diese Arbeit sich immerhin über mehrere Stunden erstreckt, und während dieser Zeit bei der hohen Temperatur schon erhebliche Mengen Wasser verdunsten, so werden die später gewogenen Portionen gleichen Gewichts mehr Stickstoff usw. enthalten, als die früher gewogenen; daher finden wir auch eine so große Schwankung der Stickstoffausscheidung bei der (scheinbar) gleichmäßigen Fütterung, wie sonst in keinem anderen Versuche. Auch stimmt die in der analysierten Probe gefundene Menge Stickstoff keineswegs mit

der durchschnittlichen Ausscheidungsquote überein (17,4 gegen 14,5 g). Man könnte denken, daß das Tier Stickstoff retiniert habe; dem widerspricht aber auf das bestimmteste die Konstanz des Körpergewichts, das während der ganzen Normalperiode vom 1. bis 13. Versuchstag nur zwischen 8,9 und 9,1 kg schwankte. Das Tier hat sich also trotz gewisser Unregelmäßigkeiten der Stickstoffaufnahme und Abgabe in einem annähernden Stoffwechselgleichgewicht befunden.

Ein zweiter Mangel war der Umstand, daß die Vergiftung (aus gewissen äußeren Gründen) zu einem anderen Zeitpunkt des Tages erfolgte als die Fütterung: diese fand stets $^1/_2$10 vorm. statt, die Vergiftung am 13. Versuchstage (23. VII.) gegen 6 nachm., die Abgrenzung des Harns an diesem Tage $5^1/_2$ nachm. So entstanden 2 Perioden zu 32 und 16 Stunden für die Harne des 12. und 13. Versuchstages, was natürlich die Übersicht erschwert. Ferner gelang am 26. VII. (am Anfang des 16. Versuchstages) die Katheterisierung nicht mehr, weil das Tier bei Rückenlage infolge Atemnot sofort mit lebhaftester Unruhe reagierte; die Abgrenzung und Vollständigkeit von Harn 15 und 16 ist also in Frage gestellt. (Bei der Sektion am 17. Tag war die Blase leer.) Ganz einwandfrei sind somit aus der Vergiftungsperiode nur die Zahlen des 14. Tages, der 16 Stunden nach der Vergiftung begann, also etwa dem 2. Tage nach der Vergiftung gleichzusetzen ist.

Endlich wurde der eigentliche Zweck des Versuchs, nämlich die Folgen einer Vergiftung im Stoffwechselgleichgewicht zu studieren, vereitelt, weil das Tier nach der Vergiftung nicht mehr fraß. Trotzdem kann er als Stütze für die Ergebnisse der Versuche 2, 3 und 5 an einem dritten Individuum dienen, wenn er gemeinsam mit den Versuchen 1 und 4 betrachtet wird. Denn diese Versuche zeigen übereinstimmend die Änderungen in den Ausscheidungen beim Übergang von Stoffwechselgleichgewicht zum Hunger ohne Vergiftung; im Versuch 6 haben wir Übergang von (ziemlich) gleichmäßiger Ernährung zum Hunger mit gleichzeitiger Vergiftung.

Das Versuchstier Minna war eine mittelkräftig gebaute lebhafte Hündin vom Gewicht 8,9 kg. Sie erhielt täglich 300 g gekochtes Pferdefleisch, ferner Brunnenwasser mit einem Zusatz von 0,2% Kochsalz in beliebiger Menge. Die Vergiftung erfolgte durch einen Aufenthalt von 75 Minuten in der 8 cbm-Kammer, in die zu Beginn 0,9 und nach Ablauf von 50 Minuten nochmals 0,8 ccm Dichloräthylsulfid in benzolischer Lösung versprüht wurden. Daraus berechnet sich schätzungsweise der Wert von 5000 *c t*.

Drei Stunden nach der Vergiftung hustete das Tier bereits. Am folgenden Morgen enthielt der Käfig reichlich zähen Schleim, der möglichst vom Harn getrennt und für sich auf Stickstoff analysiert wurde. Dauernd bestand kräftiger Husten, ferner reichliche Sekretion

aus dem Maul, der Nase und den Conjunctiven; beim Katheterisieren zeigte sich, daß auch die Vagina reichlich Schleim absonderte. Beide Hornhäute waren trüb, das Allgemeinbefinden stark gestört, wie ja schon die absolute Nahrungsverweigerung erkennen ließ. Am 2. Tag nach der Vergiftung war die Apathie noch vermehrt, beide Hornhäute ganz weiß getrübt, der Husten seltener, die Schleimabsonderung stark vermindert. Am 3. und 4. Tag lag das Tier flach auf dem Boden, später auf der Seite, atmete sehr langsam, aber sehr tief, jedesmal unter weitem Aufreißen des Mauls. Die Sekretion der Conjunctiven war eitrig geworden. Am 17. Versuchstage nachmittags zwischen 4 und 6 Uhr, also 4 volle Tage nach der Vergiftung, ging das Tier ein.

Die Sektion lieferte folgenden Befund (Heitzmann):

Subcutanes Fettgewebe und Bauchnetz bläulich-rötlich, Gefäße injiziert, zum Teil mit Blutaustritten um dieselben. Darmserosa leicht rosa getönt. Mesenteriale Lymphdrüsen vergrößert, Rinde rötlichgrau, Zentrum weißgrau. Pankreas: bläulich-rötlich, einzelne Blutungen im zentralen Abschnitt. Linke Lunge: Oberlappen in den vorderen Teilen etwas gebläht, dazwischen einzelne graubräunliche Herdchen; im unteren Abschnitt ein größerer dunkelblau gefärbter, leicht eingesunkener Herd; am Hilus interstitielles Emphysem. Unterlappen: blaurot gefärbt, luftleer, schwer. Rechte Lunge: Oberlappen seitlich und hinten unregelmäßig bläulich gefleckt, die dunkel gefärbten Teile sind etwas eingesunken und fühlen sich derb an. Am Hilus interstitielles Emphysem, das sich weit nach vorn bis fast an den vorderen Rand erstreckt. Mittellappen blaurot, splenisiert. Unterlappen groß, fast überall gefleckt, bläulichrot, sehr luftarm, am vorderen Rande etwas stärker lufthaltig. Auch hier am Hilus interstitielles Emphysem, das etwa 2 cm lang, 2—3 mm breit in großen, etwa graupengroßen Luftblasen angeordnet ist. Auf der Fläche in der Furche zwischen Ober- und Unterlappen findet sich ein unregelmäßiger Pleuradefekt, aus dem fast spontan, erst recht bei leichtem Druck Luftbläschen entweichen.

Zungengrund blaurot, ebenso hintere Rachenwand, Tonsillen schiefrig-schwärzlich. Kehldeckel stark verdickt, Vorderwand blaurot, oberer Rand und Hinterwand gelblich belegt, unregelmäßig höckrig; der gelbliche Belag setzt sich auf die Schleimhaut der Aryknorpel und der aryepiglottischen Falten fort, um mit einer scharfen blaurot abgesetzten Linie abzuschneiden. Nach oben auf die Schleimhaut des Nasenrachenraums zieht ein gelblich belegter Streifen. Im Innern des Kehlkopfs ein größerer und zwei kleinere Schleimhautdefekte auf eitrig belegtem Grunde, der sich bis gegen das obere Drittel der Trachea hin fortsetzt und weiter abwärts einem ödematösen und hyperämischen Zustande Platz macht. Lymphdrüsen des Halses geschwollen, saftreich, leicht bläulichrot.

Augen: Beide Hornhäute ganz getrübt, fast vollständig von einem bis dicht an den Rand reichenden Geschwür eingenommen; Descemetsche Membran erscheint gelblich belegt, in der vorderen Kammer gelbliche Niederschläge. Conjunctiven der Lider stark gerötet, mit einer Anzahl kleiner dunkelroter Körnchen bedeckt.

Die Ergebnisse der Analysen zeigen die Tabellen VI, VII, VIII, IX, X, Tafel VIa und Kurventafeln VI 1 bis VI 3.

Die Zahlen für Stickstoff zeigen während der Fütterung tägliche Ausscheidungen im Harn, die zwischen 13,35 und 15,56 schwanken. Im Augenblick der Vergiftung hatte das Tier einen Teil des 8 Stunden

vorher aufgenommenen Stickstoffs bereits eliminiert; dieser findet sich in dem 32stündigen Harn 12 mit verzeichnet. Einen anderen Teil schied es erst in den nächsten 16 Stunden aus (Harn 13). Man betrachtet daher besser die Summen dieser beiden Zahlen; freilich ist zu dieser Summe noch hinzuzurechnen die abnorme Stickstoffabgabe, die am 13. Tage mit dem Schleim, mit Bronchial-Rachensekret u. dgl. erfolgte und die als (mindestens) 0,83 g bestimmt wurde. Man kommt zu dem Wert von 13,54 g Stickstoffverlust pro Tag, einem Werte also, der in den Bereich der in der vorhergehenden Fütterungsperiode er-

Tafel VIa.

Versuch Nr. 6 (Hündin Minna).

16tägiger Versuch mit Fütterung und Vergiftung durch 5000 *ct* Dichloräthylsulfid und folgender Nahrungsverweigerung nach $12^1/_2$ Versuchstagen.

Harn abgegrenzt am 11. VII. 1917 10 Uhr vormittags, Vergiftung 23. VII. 1917 6 Uhr nachmittags.

Versuchstag	Einnahmen			Ausgaben						Körpergewicht (am Anfang des Tages)
				Harn						
	Wasser	Chlor als Salz	Pferdefleisch	Menge des Harns	Cl	P_2O_5 (anorg.)	N	Kot N	Haare, Reste N	
1917	ccm[1]	g[1]	g[2]	ccm	g	g	g	g	g	kg
1. (11. VII.)	203	0,25	300	280	0,18		14,46	0,13	0,05	9,00
2. (12. VII.)	55	0,07	300	228	0,25		14,46	0,13	0,05	9,05
3. (13. VII.)	170	0,21	300	295	0,17		14,23	0,13	0,05	—
4. (14. VII.)	190	0,23	300	250	0,27	1,08	13,35	0,13	0,05	9,00
5. (15. VII.)	255	0,31	300	417	0,27	1,08	13,35	0,13	0,05	9,10
6. (16. VII.)	60	0,07	300	525	0,17	1,22	14,15	0,13	0,05	9,00
7. (17. VII.)	220	0,27	300	(525, gemeinsam mit 6.)	0,17	1,22	14,15	0,13	0,05	—
8. (18. VII.)	30	0,04	300	223	0,21	1,18	14,16	0,13	0,12	—
9. (19. VII.)	145	0,18	300	320	0,21	1,18	14,16	0,60	0,12	8,95
10. (20. VII.)	60	0,07	300	265	0,34	1,22	13,42	0,60	0,12	8,90
11. (21. VII.)	280	0,34	300	465	0,61	1,21	15,60	0,60	0,12	8,95
12. (22. VII.)	153	0,19	300	300	0,30	1,27	16,55[3]	0,60	0,11	8,95
Vergiftungsperiode.										
13. (23. VII.)	225	0,31	300	250	0,68	1,18	9,70[4]	0,31	0,94	8,95
14. (24. VII.)	250	0,30	0	235	0,15	1,04	11,32	0,31	0,11	8,60
15. (25. VII.)	410	0,50	0	510	0,73	1,08	8,80	0,31	0,11	8,30
16. (26. VII.)	485	0,59	0	530	0,68	0,59	3,24		0,11	7,58

[1]) Der täglich gereichten Wassermenge von 500 ccm wurden während des ganzen Versuches je 1,0 reines Kochsalz zugefügt = 0,6 g Cl.

[2]) Das in den Versuchstagen 1—13 gereichte Futter enthielt: 17,42 g N, 1,47 g P_2O_5, 0,05 g Cl.

[3]) 32-Stundenharn.

[4]) 16-Stundenharn.

Abb. VI, 1. Gewicht.

Abb. VI, 2. Stickstoff im Harn (schraffiert: Mittel aus der Summe der beiden Tageswerte, vgl. Text).

mittelten Zahlen fällt. Nun müßte aber — bei normalem Verhalten des Stoffwechsels — nach der Nahrungsverweigerung am Anfang des 14. Versuchstages eine erhebliche Verminderung der Stickstoffausscheidung erwartet werden (auf 4 bis 4,5 g), die am folgenden Tage noch weiter (auf etwa 3 g) absinken müßte; statt dessen finden wir dann Werte von 11,4 und 8,8 g (deren zweiter nur ein Minimumwert sein kann, denn der Harn wurde ja nicht vorschriftsmäßig abgegrenzt). Es bestätigt sich demnach auch hier ein abnorm gesteigerter Eiweißzerfall als Folge der Vergiftung. Erst am 16. Versuchstage, kurz vor dem Tode, geht der Stickstoffwert — selbst wenn man die technischen Fehler berücksichtigt — herunter im Gegensatz zu der leichteren aber auch noch tödlichen Vergiftung des Versuchs 3. Vielleicht folgt bei zu schwerem Eingriff des Giftes in das Zelleben der anfänglichen Steigerung der Abbauprozesse deren partielle Einstellung.

Eine ganz analoge Betrachtung gilt für die Phosphorsäure. Auch hier wäre ein beträchtlicher Rückgang (auf rund $^1/_2$ g) vom 1. Hungertage an zu erwarten, der aber ebenfalls 2 Tage lang ausbleibt; auch dies deutet sich am einfachsten als Ausdruck eines abnormen Gewebezerfalls.

Die Chlorausscheidung wechselt ziemlich stark, wie bei den beträchtlichen Schwankungen

der Einnahme infolge Salzen des Wassers ja selbstverständlich ist; für die Frage der Giftwirkung muß es ganz außer Betracht bleiben.

Wichtiger ist die Betrachtung der Wasseraufnahme in ihrem Verhältnis zur Harnausscheidung; beim Vergleich der Fütterungsperiode mit der Periode der Nahrungsverweigerung ist natürlich auch das im Fleisch aufgenommene Wasser in Anschlag zu bringen (schätzungs-

Abb. VI, 3. Anorganischer Phosphor im Harn.

weise 60% des Fleischgewichts). Die Zahlen lassen deutlich erkennen, daß die Wasserverschiebung nicht derart ist, um den Gewichtsabfall nach der Vergiftung ursächlich begründen zu können. Er beträgt im Laufe von 3 Tagen 1,1 kg bei dem Anfangsgewicht von 8,95 kg, d. h. 4,1% täglich. Dies ist die höchste Zahl, die wir bei allen Hunger- und Vergiftungsversuchen feststellen konnten; die nächsthöhere bei der tödlichen Vergiftung im Hunger des Versuchs 3 lag bei 2.7%.

Anhang.

Versuch Nr. 1 (Hündin Nora). Stoffwechselversuch

Versuchstag 1917	Der Harn wurde aufgefüllt auf ccm	Cl			P_2O_5			P_2O_5 (gesamt)		
		Harn angewandt ccm	Verbraucht $^n/_{10}$-$AgNO_3$ ccm	Gefunden Cl g	Angewandt ccm	Verbraucht Uranlösung ccm[1]	Gefunden P_2O_5 g	Angewandt ccm	Verbraucht $^n/_2$-NaOH ccm	Gefunden P_2O_5 g
1. (7./8. VIII.)	1000	25	0,92	0,0053	25	5,65	0,0260	10	10,30	0,0134
		50	1,58	0,0056	25	5,8	0,0266			
2. (9. VIII.)	1000	20	1,34	0,0048	25	5,8	0,0266	10	10,69	0,0139
		50	3,54	0,0126	25	6,0	0,0276			
3. (10. VIII.)	1000	50	2,20	0,0078	25	6,2	0,0285	10	11,22	0,0140
		50	2,24	0,0080	25	6,45	0,0296			
4. (11. VIII.)	1000	50	0,40	0,0014	50	5,0	0,0230	10	4,18	0,0055
		50	0,35	0,0012	50	4,8	0,0220			
5. u. 6.	500	50	0,42	0,0014	25	8,6	0,0395	10	13,10	0,0171
(12./13. VIII.)		50	0,44	0,0015	25	8,8	0,0404			
7. (14. VIII.)	500	50	0,13	0,0005	20	3,05	0,0140	10	6,50	0,0085
		50	0,53	0,0019	20	3,5	0,0161			
8. (15. VIII.)	250	50	2,68	0,0096	10	3,7	0,0170			
					10	3,6	0,0165			
9. u. 10.	1000	50	4,92	0,0175	25	4,6	0,0211			
(16./17. VIII.)		50	4,75	0,0168						
11. (18. VIII.)	500	50	4,67	0,0166	25	4,8	0,0221	10	7,10	0,0092
		50	4,65	0,0165	25	4,8	0,0221			

[1]) 1 ccm Uranacetatlösung = 0,00459 P_2O_5.

Tabelle I.

bei Fütterung und Hunger ohne Vergiftung.

N			NH_3-N			Aminosäuren-N (+ NH_3-N)			
Angew.	Verbraucht $^n/_1$-H_2SO_4	Gefunden N	Angew.	Verbraucht $^n/_{10}$-H_2SO_4	Gefunden NH_3-N	Angew.	Zur Endtitration	Verbraucht $^n/_5$-NaOH	Gefunden Aminosäuren-N
ccm	ccm	g	ccm	ccm	g	ccm	ccm	ccm	g
10	10,65	0,149	50	24,87	0,0348	50	16	7,24	0,0202
10	10,15	0,142	50	26,31	0,0268	100	18,75	8,87	0,0248
10	10,81	0,151	50	23,60	0,0331	50	16	7,28	0,0204
10	10,75	0,1505	24	10,94	0,0154	100	24	10,7	0,0300
5	5,40	0,0756	50	25,47	0,0358	50	16	6,13	0,0171
5	5,40	0,0756	37,5	15,20	0,0213	100	18,75	7,50	0,0210
5	1,60	0,0224	50	11,90	0,0167	100	15	4,87	0,0136
5	1,60	0,0224	30	4,80	0,0067	100	18,75	8,50	0,0238
5	4,50	0,0630	25	16,50	0,0231	50	18,75	9,05	0,0253
5	4,35	0,0608				100	15	7,55	0,0211
5	2,05	0,0287	100	19,25	0,0270	50	18,75	7,55	0,0211
5	2,15	0,0301	18,75	4,73	0,0066	50	18,75	7,30	0,0204
10	7,80	0,1093	25	7,92	0,0111	25	10	5,95	0,0167
10	7,90	0,1108	25	8,87	0,0124	50	18,75	7,05	0,0197
10	3,70	0,0518	50	8,00	0,0112	50	18,75	3,73	0,0104
10	3,80	0,0532	25	4,05	0,0057				
10	3,45	0,0483	50	6,63	0,0093	50	18,75	3,76	0.0105
10	3,50	0,0490	25	3,50	0,0049	50	18,75	4,20	0.0118

Tabelle

Versuch Nr. 2.

Versuchstag	Der Harn wurde aufgefüllt auf	Cl			P_2O_5 (anorgan.)			P_2O_5 (gesamt)		
		Harn angewandt	Verbraucht n/10-$AgNO_3$	Gefunden Cl	Angewandt	Verbraucht Uranlösung	Gefunden P_2O_5	Angewandt	Verbraucht n/2-NaOH	Gefunden P_2O_5
1917	ccm	ccm	ccm	g	ccm	ccm[1]	g	ccm	ccm	g
1. (28. VIII.)	500	10	0,47	0,0017	10	4,5	0,0206	20	37,18	0,0484
		25	1,26	0,0045	10	4,5	0,0206			
2. (29. VIII.)	500	50	3,77	0,0134	10	4,35	0,0200	20	38,43	0,0501
		25	2,15	0,0076	20	9,2	0,0422			
3. (30. VIII.)	500	50	5,13	0,0182	10	8,8	0,0271	20	39,61	0,0516
		50	5,50	0,0195	10	8,45	0,0260			
4. (31. VIII.)	1000	50	4,26	0,0151	10	3,7	0,0114	20	18,68	0,0243
		50	4,22	0,0150	10	3,7	0,0114			
5. (1. IX.)	1000	50	8,24	0,0292	10	5,1	0,0157	20	24,97	0,0325
		50	8,42	0,0299	10	5,0	0,0154			
6. (2. IX.)	1000	10	1,00	0,0036	10	4,6	0,0142	10	12,63	0,0164
					10	4,5	0,0139			
7. (3. IX.)	1000	50	4,03	0,0143	20	8,7	0,0268	10	11,55	0,0150
		50	4,09	0,0145	20	8,9	0,0274			
8. (4. IX.)	1000	50	2,54	0,0090	20	9,7	0,0299	10	14,10	0,0183
		50	2,54	0,0090	20	9,7	0,0299			
9. (5. IX.)	500	50	2,47	0,0088	10	9,0	0,0277	5	13,18	0,0171
		25	1,77	0,0063	10	8,9	0,0274			
10. (6. IX.)	500	50	4,40	0,0156				5	12,05	0,0157
		50	4,55	0,0162						
11. (7. IX.)	500	50	3,06	0,0108				5	12,27	0,0159
		50	3,18	0,0113						
12. u. 13. (8. u. 9. IX.)	1000	50	9,15	0,0324				10	23,93	0,0312
		50	9,15	0,0324						
14. (10. IX.)	500	50	5,79	0,0205				5	10,95	0.0142
		50	5,55	0,0196						
15. (11. IX.)	500	50	6,36	0,0226				5	11,58	0,0150
		50	6,56	0,0233						
16. (12. IX.)	500	50	9,44	0,0335				5	13,52	0,0176
		50	9,48	0,0337				5	13,67	0,0177

[1]) 1 ccm Uranacetatlösung = 0,00308 P_2O_5.

II.

Hündin Nora.

N			NH_3-N			Aminosäuren-N (+NH_3-N)			
Angewandt	Verbraucht $^n/_1$-H_2SO_4	Gefunden N	Angewandt	Verbraucht $^n/_{10}$-H_2SO_4	Gefunden NH_3—N	Angewandt	Zur Endtitration	Verbraucht $^n/_5$-NaOH	Gefunden Aminosäuren-N
ccm	ccm	g	ccm	ccm	g	ccm	ccm	ccm	g
10	18,23	0,2558	25	21,23	0,0298	50	9,8	6,90	0,0193
10	18,35	0,2570	25	21,18	0,0297	50	20	13,63	0,0382
10	17,90	0,2510	25	18,34	0,0257	50	20	14,12	0,0396
10	17,66	0,2480	25	18,34	0,0257	50	18,75	11,90	0,0333
5	8,77	0,1229	25	19,74	0,0277	50	20	12,34	0,0346
5	8,77	0,1229	25	19,74	0,0277	50	20	13,37	0,0374
5	4,71	0,0661	50	19,90	0,0279	50	20	7,58	0,0212
5	4,76	0,0666	50	19,80	0,0278	50	20	7,50	0,0210
10	9,23	0,1290	50	23,95	0,0336	50	20	7,92	0,0222
10	9,27	0,1298	50	23,72	0,0332	50	20	7,69	0,0215
10	9,20	0,1289	25	10,55	0,01475	25	20	7,63	0,0214
10	9,46	0,1325							
10	9,77	0,1369	50	20,02	0,0280	50	20	7,30	0,0204
10	9,77	0,1369	50	19,53	0,0273	50	20	6,90	0,0193
10	9,93	0,1390	50	22,10	0,0310	50	20	7,08	0,0198
10	9,88	0,1381	50	22,13	0,0310	50	20	7,25	0,0203
5	9,47	0,1325	25	21,74	0,0305	50	18,75	13,39	0,0375
5	9,47	0,1325	25	21,60	0,0303	50	18,75	13,59	0,0380
5	9,18	0,1286	25	19,31	0,0270	50	20	16,29	0,0456
5	9,27	0,1298				50	20	16,78	0,0470
5	9,15	0,1281	25	19,16	0,0268	50	18,75	14,16	0,0396
5	9,15	0,1281	25	18,87	0,0264	50	18,75	14,05	0,0394
10	18,62	0,2610	25	20,16	0,0282	50	18,75	10,94	0,0307
10	18,68	0,2618	25	20,16	0,0282	50	18,75	10,65	0,0298
5	8,74	0,1222	25	17,95	0,0252	50	18,75	11,99	0,0336
5	8,74	0,1212	25	17,95	0,0252	50	18,75	11,88	0,0332
5	8,98	0,1255	25	20,00	0,0280	50	18,75	13,17	0,0368
5	9,08	0,1271	25	19,25	0,0270	50	18,75	13,17	0,0368
5	8,93	0,1250	25	19,50	0,0273	50	18,75	11,20	0,0314
5	9,09	0,1271	25	19,50	0,0273	50	18,75	10,91	0,0306

30*

Tabelle

Versuch Nr. 3. (Hündin Nora.)

Versuchstag 1917	Der Harn wurde aufgefüllt auf ccm	Cl			P_2O_5			N		
		Angewandt ccm	Verbraucht $n/_{10}$-$AgNO_3$ ccm	Gefunden Cl g	Angewandt ccm	Verbraucht $n/_2$-NaOH ccm	Gefunden P_2O_5 g	Angewandt ccm	Verbraucht $n/_1$-H_2SO_4 ccm	Gefunden N g
1. (7. X.)	500	20	1,20	0,0043	10	9,90	0,0129	10	6,08	0,0851
		20	1,30	0,0046				10	6,11	0,0855
2. (8. X.)	500	25	1,47	0,0052	10	13,08	0,0170	10	4,64	0,065
		25	1,18	0,0042				10	4,69	0,0657
3. (9. X.)	500	25	1,40	0,0050	10	9,80	0,0127	10	4,54	0,0636
		25	1,75	0,0062				10	4,44	0,0623
4.[1]) (10. X.)	500	20	2,55	0,0091	10	11,05	0,0144	10	4,83	0,0678
		20	2,45	0,0087				10	4,96	0,0695
5.[2]) (11. X.)	500	25	1,35	0,0048	20	19,24	0,0251	10	4,74	0,0664
		25	1,66	0,0059				10	4,74	0,0664
6. (12. X.)	2000	25	5,97	0,021	50	18,63	0,0242	50	9,17	0,1282
		25	5,97	0,021				50	9,02	0,1262
7. (13. X.)	1000	50	2,37	0,0084	20	17,23	0,0224	20	11,14	0,1540
		50	2,46	0,0087				20	11,08	0,1550
8.[3]) (14. X.)	2000	100	2,85	0,0101	50	10,17	0,0132	50	5,39	0,0756
		100	3,45	0,0122				50	5,34	0,0748

[1]) Harn von $24^1/_2$ Stunden.
[2]) Harn von $23^1/_2$ Stunden.
[3]) Harn von etwa 12 Stunden.

III.

Dauernder Hunger und Vergiftung.

Kreatinin					Allantoin				
Vom salzsauren 10/11-Harn	verdünnt auf	Teilstriche des Autenrieth-Keils (Mittelwert)	pro 1000 ccm Lösung	Kreatinin-N	Angewandt	zur Endbestimmung	Gewogen Allantoin	Verbraucht $n/_{10}$-H_2SO_4	Gefunden N
ccm	ccm		mg	mg	ccm	ccm	mg	ccm	g
1	200	65,5	3,25	1,2	100	100		20,78	0,0291
1	200	63,8	3,45	1,28					
1	200	62,7	3,60	1,33	100	50		11,31	0,0158
1	200	58,0	4,18	1,55					
1	200	59,25	4,00	1,49	100	50		14,56	0,0204
4	200	41,0	6,25	2,32					
1	200	61,4	3,75	1,39	40	8,8		1,8	0,0025
0,8	200	66,0	3,18	1,18		8,8	4,6		0,0016
2	200	74,55	2,15	0,80					
3	200	65,5	3,25	1,21					

Tabelle

Versuch Nr. 4. Hündin Lotte. Stoffwechselversuch

Versuchstag 1917	Der Harn wurde aufgefüllt auf ccm	Cl Angewandt ccm	Cl Verbraucht n/10-$AgNO_3$ ccm	Cl Gefunden g	P_2O_5 (Gesamt) Angewandt ccm	P_2O_5 (Gesamt) Verbraucht n/4-NaOH ccm	P_2O_5 (Gesamt) Gefunden g	N Angewandt ccm	N Verbraucht n/1-H_2SO_4 ccm	N Gefunden g	NH_3-N Angewandt ccm	NH_3-N Verbraucht n/10-H_2SO_4 ccm	NH_3-N Gefunden g
1. (17. IX.)	1000	50	1,53	0,0054	5	7,86	0,0102	10	11,18	0,1566	25	12,50	0,0175
		50	1,32	0,0047				10	11,27	0,1578	25	12,50	0,0175
2. (18. IX.)	1000	50	2,11	0,0075	5	7,30	0,0095	5	5,69	0,0797	25	12,25	0,0172
		50	2,31	0,0082				5	5,74	0,0804	25	12,05	0,0169
3. (19. IX.)	1000	50	2,51	0,0089	5	7,85	0,0102	5	5,55	0,0777	50	23,80	0,0333
		50	2,37	0,0084				5	5,78	0,0809	50	23,68	0,0332
4 (20. IX,)	1000	50	3,40	0,0121	5	6,80	0,0089	5	5,60	0,0785	50	23,14	0,0324
		50	3,65	0,0130				5	5,64	0,0791	50	22,62	0,0316
5. (21. IX.)	1000	50	3,77	0,0134	5	6,89	0,0090	5	5,58	0,0782	50	21,98	0,0308
		50	3,70	0,0131				5	5,52	0,0772	50	20,92	0,0356
6 u. 7. (22. u. 23. IX.)	2000	50	3,85	0,0137	10	12,5	0,0162	5	5,58	0,0782	50	23,43	0,0328
		50	3,72	0,0132				5	5,53	0,0775	50	22,92	0,0321
8 (24. IX.)	500	50	2,57	0,0091	5	4,71	0,0061	5	2,99	0,0419	25	9,65	0,0135
		50	2,65	0,0094				5	3,03	0,0425	25	8,28	0,0116
9. (25. IX.)	500	50	0,10	0,00035	25	14,16	0,0184	25	10,1	0,1415	25	6,17	0,0087
		50	0,15	0,00052				25	10,3	0,1441	25	5,57	0,0078
10. (26. IX.)	500	50	1,28	0,0045	10	9,79	0,0127	10	4,13	0,0578	25	7,02	0,0099
		50	1,32	0,0047				10	4,01	0,0560	25	6,82	0,0096
11. (27. IX.)	1000[1]	50	2,05	0,0073	10	9,5	0,0124	10	4,05	0,0568	25	5,01	0,0070
		50	2,05	0,0073				10	4,02	0,0564	25	4,87	0,0069
12. (28. IX.)		50	2,04	0,0072									
		50	1,99	0,0071									
13. (29. IX.)	1000[2]	50	2,60	0,0092	10	10,75	0,0140	20	8,10	0,1133			
		50	2,67	0,0095				20	8,06	0,1128			
14. (30. IX.)		50	3,74	0,0133	10	10,35	0,0135						
		50	3,79	0,0134									

[1]) Chlor wurde jeden Tag einzeln (in 500 ccm Tagesharn) bestimmt.
[2]) Chlor, Phosphor und Kreatinin wurde jeden Tag einzeln bestimmt.

IV.

bei Fütterung und Hunger ohne Vergiftung.

Aminosäuren-N				Kreatinin								
Angewandt	Zur End-titration	Verbraucht $n/_5$-NaOH	Gefunden	Vom nativen Harn	verdünnt auf	Vom salzsauren 10/11 Harn	verdünnt auf	Farbengleichheit[3]) Teilstriche $n/_{20}$-Biochromatlösung	Teilstriche Harnkreatininlösung	Teilstriche vom Autenrieth-Keil (Mittelwert)	pro 1000 ccm Lösung Kreatinin	N
ccm	ccm	ccm	g	ccm	ccm	ccm	ccm				mg	mg
50	18,75	6,97	0,0195									
50	18,75	6,68	0,0186									
50	18,75	7,86	0,0219									
50	18,75	8,46	0,0237									
50	18,75	7,02	0,0196									
50	18,75	7,22	0,0202									
50	18,75	7,29	0,0204	2	1000			40,0	84,0		0,96	0,36
50	18,75	6,89	0,0193			2	1000	50,0	48,5		2,08	0,78
50	37,5	14,32	0,0401	2	1000			52,4[4])	90,0		1,18	0,44
						2	1000	50,0	65,3		1,55	0,58
50	18,75	6,44	0,0180	2	1000			52,4	73,5		1,44	0,54
50	18,75	6,55	0,0183			2	1000	52,4	50,0		2,11	0,78
						2	1000	49,2	46,5		2,14	0,79
50	18,75	10,18	0,0285			1	500	50,5	93,5		1,09	0,40
50	18,75	10,07	0,0282									
50	18,75	5,96	0,0167	1	500			50,5	92,0		1,11	0,41
50	18,75	5,81	0,0163			3	1000	49,6	59,5		1,69	0,63
50	18,75	10,08	0,0282	3	1000			50.0	55,0		2,23	0,83
50	18,75	9,67	0,0270			2	200			32,1	7,3	2,72
50	18,75	6,58	0.0184	2	200					36,4	6,8	2,53
50	18,75	6,40	0,0179			1	200			64,0	3,4	1,27
				1	200					70,1	2,7	1,00
				1	200					70,3	2,65	0,99

[3]) Zur Berechnung durch die Formel: mg Kreatinin in 1000 ccm

$$= \frac{\text{Teilstr./Bichromatlös.}}{\text{Teilstr./Harnkreatininlös.}} \cdot \frac{81}{40} .$$

[4]) 52,4 Teilstriche = 80 mm.

Tabelle

Versuch Nr. 5. Hündin Lotte.

Versuchstag 1917	Der Harn wurde aufgefüllt auf ccm	Cl Angewandt ccm	Cl Verbraucht $^{n}/_{10}$-$AgNO_3$ ccm	Cl Gefunden g	P_2O_5 gesamt Angewandt ccm	P_2O_5 gesamt Verbraucht $^{n}/_{2}$-NaOH ccm	P_2O_5 gesamt Gefunden g	N Angewandt ccm	N Verbraucht $^{n}/_{1}$-H_2SO_4 ccm	N Gefund[en] g
1. (28. X.)	500	50	4,21	0,015	10	8,99	0,0117	10	4,86	0,068
		50	4,04	0,0144				10	4,77	0,067
2. (29. X.)	250	25	4,98	0,018	10	14,30	0,0186	10	7,98	0,112
		25	4,80	0,017				10	7,81	0,110
3. (30. X.)	250	25	6,11	0,0217	10	17,00	0,0222	10	7,42	0,104
		25	6,01	0,0213				10	7,37	0,103
4. (31. X.)	250	25	5,59	0,0198	10	13,09	0,0170	10	7,66	0,107
		25	5,59	0,0198				10	7,57	0,106
5. (1. XI.)	253	25	6,26	0,0222	10	29,50	0,0384	10	10,00	0,140
		25	6,36	0,0226				10	10,04	0,141
6. (2. XI.)	250	25	1,09	0,0039	5	11,15	0,0145	10	12,60	0,176
		25	0,93	0,0033				10	13,10	0,184
7. (3. XI.)	500	25	1,22	0,0043	5	7,62	0,0099	10	6,80	0,095
		25	1,09	0,0039				10	6,88	0,096
8. (4. XI.)	500	25	1,00	0,0036	5	9,53	0,0121	10	8,45	0,118
		25	1,16	0,0041				10	8,40	0,117
9. (5. XI.)	500	25	0,59	0,0021	5	9,83	0,0128	10	8,17	0,114
		25	0,64	0,0023				10	7,97	0,111
10. (6. XI.)	500	25	0,91	0,0032	5	11,76	0,0153	10	7,86	0,110
		25	0,95	0,0034				10	7,66	0,107
11. (7. XI.)	500	50	3,24	0,0115	5	10,07	0,0131	10	7,79	0,109
		50	3,24	0,0115				10	7,72	0,108
12. (8. XI.)	500	25	0,84	0,0030	5	12,30	0,0160	10	7,76	0,107
		25	0,92	0,0033				10	7,69	0,108

V.

Dauernder Hunger und Vergiftung.

NH₃-N			Aminosäuren-N				Kreatinin				
Angewandt	Verbraucht n/10-H_2SO_4	Gefunden	Angewandt	Zur Endtitration	Verbraucht n/5-NaOH	Gefunden	Vom salzsauren Harn	Verdünnt auf	Autenrieth-Keil Teilstriche (Mittelzahl)	pro 1000 ccm Kreatinin	pro 1000 ccm N
ccm	ccm	g	ccm	ccm	ccm	g	ccm	ccm		mg	mg
25	4,25	0,0059	50	21,25	2,34	0,0066	2	200	40,3	6,30	2,34
25	4,25	0,0059					2	200	43,5	5,95	2,21
25	10,59	0,0149	50	18,75	4,90	0,0137	1	200	48,6	5,33	1,98
							1	200	44,6	5,82	2,16
25	16,35	0,023	50	18,75	6,41	0,0179	1	200	37,1	6,70	2,49
			25	20	6,54	0,0183	1	200	40,4	6,32	2,35
25	10,81	0,015	25	20	5,07	0,0142	1	200	39,8	6,40	2,38
			25	20	4,81	0,0135	1	200	40,3	6,33	2,36
25	9,03	0,0127	25	5	1,17	0,0033	1	250	33,7	7,12	2,65
25	9,08	0,0126	25	20	4,87	0,0136	1	200	18,6	8,97	3,34
25	20,62	0,0289	25	20	10,62	0,0298	1	250	17,7	9,10	3,38
25	20,62	0,0289					1	500	54,9	4,55	1,69
25	10,91	0,0153	50	17,5	4,40	0,0123	3	1000	66,2	3,15	1,17
25	10,91	0,0153					3	500	39,7	6,40	2,38
25	12,82	0,018	25	20	5,65	0,0158	1	200	45,8	5,67	2,11
25	12,82	0,018	25	20	5,73	0,0160	1	200	45,0	5,75	2,14
25	10,82	0,0151	25	19,23	4,77	0,0134	1	200	37,7	6,67	2,48
25	10,82	0,0151					1,3	250	36,7	6,78	2,52
25	7,82	0,0109	25	20	3,74	0,0105	1	200	41,9	6,15	2,29
25	7,82	0,0109					1,1	250	46,4	5,58	2,08
25	9,20	0,0129	25	19,62	4,20	0,0118	5	1000	40,1	6,35	2,36
25	9,20	0,0129									
25	8,98	0,01256	25	19,62	4,27	0,0119	1,1	250	46,1	5,61	2,09
25	8,98	0,01256					5	1000	41,6	6,16	2,29

Tabelle VI.

Versuch Nr. 6 (Hündin Minna).

Fütterung und Vergiftung mit Nahrungsverweigerung.

Versuchstag	Der Harn wurde aufgefüllt auf	Cl			P_2O_5 (anorgan.)			N		
		Angew.	Verbr. $^n/_{10}$-$AgNO_3$	Gefunden	Angew.	Verbr. Uranylacetat	Gefunden	Angew.	Verbr. $^n/_1$-H_2SO_4	Gefunden
1917	ccm	ccm	ccm	g	ccm	ccm [1]	g	ccm	ccm	g
1. (11. VII.)	2000	20	0,50	0,0018				10	5,16	0,0723
								10	5,16	0,0723
2. (12. VII.)	2000	20	0,70	0,0025				10	5,16	0,0723
								10	5,16	0,0723
3. (13. VII.)	2000	20	0,48	0,0017				10	5,29	0,0741
								10	4,90	0,0687
4. u. 5.	1500	50	5,65	0,0201	50	15,8	0,073	5	6,33	0,0886
(14./15. VII.)		50	4,52	0,0161	50	15,4	0,071	5	6,38	0,0894
6. u. 7.	2000	20	0,96	0,0034	50	12,9	0,059	10	10,10	0,1414
(16./17. VII.)					50	13,6	0,063			
8. u. 9.	1000	20	2,32	0,0082	25	12,2	0,056	5	10,18	0,1425
(18./19. VII.)		20	2,32	0,0082	25	12,4	0,057	5	10,04	0,1408
10. (20. VII.)	1000	20	1,93	0,0069	25	6,7	0,031	5	4,79	0,067
		20	1,93	0,0069	25	6,55	0,030	5	4,79	0,067
11. (21. VII.)	1000	20	3,46	0,0123	25	6,6	0,030	5	5,54	0,078
		20	3,46	0,0123	25	6,6	0,030	5	5,54	0,078
12.[2] (22. VII.)	1000	20	1,68	0,0060	25	6,8	0,031	5	5,91	0,083
		20	1,68	0,0060	25	7,0	0,032	5	5,91	0,083
13.[3] (23. VII.)	1000	20	3,80	0,0135	25	6,3	0,029	10	6,80	0,095
		20	3,80	0,0135	25	6,5	0,030	10	6,98	0,098
14. (24. VII.)	1000	20	0,85	0,0030	25	5,5	0,025	10	8,13	0,114
		20	0,85	0,0030	25	5,8	0,027	10	8,13	0,114
15. (25. VII.)	1000	20	4,08	0,0145	25	6,2	0,029	10	6,10	0,086
		20	4,08	0,0145	25	6,6	0,030	10	6,40	0,090
16. (26. VII.)	1000	20	3,79	0,0135	25	3,2	0,015	10	2,31	0,032
		20	3,79	0,0135	25	3,2	0,015	10	2,31	0,032

[1]) 1 ccm Uranylacetat = 0,00459 g P_2O_5.
[2]) Harn von 32 Stunden.
[3]) Harn von 16 Stunden.

Tabelle VII.

Analysen des Kotes.

Versuch Nr.	Hund	Absetzung des Kotes		Gewicht		Lösung der Gesamtasche	Stickstoff			Phosphorsäure		
		Datum 1917	Versuchstag	frisch g	trocken g	ccm	Angewandt g ccm	Verbr. nH_2SO_4 ccm	Gefunden N g	Angewandt g ccm	Verbr. $n/_2$-NaOH ccm	Gefunden P_2O_5 g
1	Nora	3. VIII.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		8. VIII.	2.	63,8	23,7		2,19	8,3	0,116	2,01	25,6	0,0333
							3,44	9,05	0,127	1,50	19,8	0,0258
							0,81	5,4	0,076			
							0,695	1,25	0,018			
		15. VIII.	9.	58,92	25,89		0,86	5,2	0,073	0,68	10,15	0,0132
							1,01	6,1	0,086	8,1	8,1	0,0105
2	Nora	26. VIII.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		30. VIII.	3.	49,7		500	50	8,69	0,1215	25	19,20	0,0250
							50	8,91	0,1247	25	18,42	0,0240
		11. IX.	15.	167,7		1000	50	13,59	0,1903	25	23,85	0,0310
							50	13,59	0,1903			
3	Nora	6. X.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		14. X.	8.	28,5		1000	50	3,45	0,0483	50	11,18	0,0145
							50	3,45	0,0483			
4	Lotte	13. IX.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		22. IX.	6.	93,0		1000	50	15,20	0,213	10	18,72	0,0243
							50	15,39	0,216			
		12. X.	—	87,0		1000	50	9,65	0,135	50	56,72	0,0748
							50	9,55	0,133			
5	Lotte	während des ganzen Versuchs kein Kot abgesetzt.										
6	Minna	**6. VII.**	—	—	—	—	—	—	—			
		18. VII.	**8.**	**62,9**			**1,176**	**2,12**	**0,030**			
		22. VII.	**12.**	**96,2**			**3,04**	**6,1**	**0,086**			
							3,00	**4,7**	**0,066**			
		25. VII.	**15.**	**31,8**			**3,44**	**7,3**	**0,102**			

Tabelle VIII.

Analyse der **Haare** (einschließlich Epithelien, Schleim und sonstigen, dem Harn beigemischten, doch abfiltrierbaren Bestandteilen).

Versuch Nr.	Hund	Material	Gesammelt von Versuchstagen	Stickstoff		Bemerkungen
				Verbraucht nH_2SO_4 ccm	Gefunden N g	
1	Nora	Haare	1. bis 3.	19,0	0,266	
		Haare	4. „ 11.	24,6	0,345	(Etwas Verlust!)
		Reste	4. „ 11.	4,4	0,062	
2	Nora	Haare	1. „ 3.	13,49	0,189	
		Haare	4. „ 13.	36,74	0,514	
		Haare	14. „ 16.	17,94	0,252	
3	Nora	Haare	1. „ 5.	74,05	1,035	
		Haare	6. „ 8.	23,08	0,324	
4	Lotte	Haare	1. „ 7.	20,31	0,884	
				16,42	0,230	
5	Lotte	nicht gesammelt				
6	Minna	Haare	1. „ 7.	33,48	0,469	
		Haare	8. „ 11.	33,80	0,474	
		Haare	12. „ 16.	38,62	0,542	
		Schleim	13.	59,0	0,825	

Tabelle IX.

Analysen des verfütterten Pferdefleisches.

	N			Cl			P_2O_5		
	Ang. Menge Fleisch g	Verbr. $n/_1$-H_2SO_4 ccm	Gefunden N g	Angew. Fleisch g	Verbr. $n/_{10}$-$AgNO_3$ ccm	Gefunden Cl g	Angew. Fleisch g	Verbr. $n/_2$-NaO_4 ccm	Gefunden P_2O_5 g
Versuch 1	5,836	21,09	0,296	2,849	0,44	0,0016	6,208	22,96	0,0299
	4,981	18,95	0,266				4,769	17,00	0,0220
Versuch 2	3,150	9,70	0,1358	6,653	1,95	0,0069	2,0344	10,40	0,0135
	3,6498	10,95	0,157	3,434	1,09	0,0037	2,2254	10,21	0,0133
Versuch 4	5,5006	21,15	0,2961	6,7446	1,68	0,0060	2,9750	13,18	0,0171
	5,6054	21,84	0,306	3,1614	0,79	0,0028	2,9874	15,26	0,0199
Versuch 6	3,438	14,20	0,1988	4,5916	0,60	0,0021	4,839	18,25	0,0238
	5,750	23,83	0,334	3,7488	0,64	0,0023			

Tabelle X.

Analysen des Trinkwassers (nach Mohr) auf Chlorgehalt.

Angew. Wasser ccm	Verbraucht $n/_{10}$-$AgNO_3$ ccm	Gefunden Cl g
100	0,60	0,0021
100	0,62	0,0022

Zusammenfassung.

Die Versuche haben zur Toxikologie der Dichloräthylsulfidvergiftung folgende wichtigeren Beiträge geliefert:

Die tödliche Minimaldosis für Hunde liegt zwischen 1250 und 1900 *ct.* — Die Erscheinungen am Auge treten früher, am ersten Tage auf, als die Erscheinungen von seiten der Nasenschleimhaut, die erst am 2.—4. Tage zu stärkerer Entwicklung kommen. Der Nasenkatarrh bildet das Hauptsymptom der Erkrankung von seiten der Atmungsorgane bei Vergiftungen leichten Grades. Bei tödlicher Vergiftung stellen sich schwere Lungenerscheinungen, im wesentlichen von bronchopneumonischem Charakter ein. — Außerdem zeigt die Sektion starke Hyperämie und Neigung zu kleinen Blutungen in vielen Organen, besonders der Bauchhöhle.

Zu den durch die pathologisch-anatomischen Befunde erklärten Störungen gesellt sich eine Störung des Stoffwechsels, die in allen 4 Vergiftungsversuchen übereinstimmend gefunden wurde; diese Störung äußert sich in einer vermehrten Ausscheidung von Gesamtstickstoff, Ammoniak, Kreatinin und Phosphorsäure. Es tritt also ein gesteigerter Zerfall von Körpergewebe ein, was sich besonders deutlich im Hunger zeigt, wo alle Ausscheidungen auch nach leichter Vergiftung rund den doppelten Betrag erreichen. Bei Fütterung wird dieser toxische Gewebszerfall etwas mehr ausgeglichen; doch macht er sich auch bei leichter, rasch überstandener und lokal nur überflächlich schädigender Wirkung deutlich und nachhaltig bemerkbar.

Es ergaben sich Anhaltspunkte für die Annahme, daß eine Neigung zu beschleunigter Zellabnutzung (oder eine Beeinträchtigung des Zellaufbaus) für längere Zeit nach der Vergiftung bestehen bleibt: nämlich langsame Reparation des Gewichtssturzes, gesteigerte Stickstoffabgabe und vermehrte Gewichtsabnahme in einer späteren Hungerperiode. Jedoch sind diese Verhältnisse bisher nur an einem Individuum studiert worden.

Die Wirkungsweise des Giftes kann wohl in Parallele gestellt werden mit der des Thyreoglobulins, des Thiosinamins und ähnlicher Stoffe mit deutlicher Wirkung im Sinne vermehrten Abbaus von Körpersubstanz. Vermutlich handelt es sich um einen Einfluß auf die hydrolytischen Fermente der Gewebe, deren Tätigkeit sich steigert. Gewiß kann man auch an die Möglichkeit denken, daß die Wirkung indirekt, etwa durch Steigerung der Schilddrüsentätigkeit zustande kommt. Ein hemmender Einfluß auf abbauende Fermente, wie er bei den Analysen auf Ammoniak (als Indicator für Oxysäuren) und Aminosäuren gesucht wurde, war nicht nachzuweisen. Natürlich muß die Frage

offenbleiben, wieweit der Ausdruck „Förderung abbauender Fermente" dasselbe aussagt wie der Ausdruck „Lähmung synthetischer Fermente".

Die geschilderten Beobachtungen über die Wirkung des Dichloräthylsulfids auf den Stoffwechsel gewinnen ein besonderes Interesse, wenn man sie zusammenhält mit den rasch vorübergehenden Wirkungen, wie sie nach Perstoff-[1]) oder Chlorpikrinvergiftung auftreten; man kann zwischen beiden den gleichen Unterschied feststellen, wie bei der lokalen Wirkung, z. B. auf die Atemwege und das Auge: rasche und intensive, aber bald verschwindende Störung bei der einen, langsame und fast unmerklich eintretende, aber lange beständige Störung bei der anderen Substanz. Bei lang dauernden, lokalen Prozessen ist man leicht geneigt, die stets nachzuweisenden Bakterien als die Ursache ihrer Hartnäckigkeit anzusehen und sich damit zu begnügen; dennoch ist wohl die Frage erlaubt, warum so oft schwere Verletzungen relativ schnell abheilen, ohne daß es zu Ansiedlung von Bakterien kommt und warum andererseits nicht die gleichen Heilvorgänge die Entwicklung von Bakterien verhüten können, obwohl Zeit genug da wäre.[2]) Es kann kein Zweifel sein, daß die Art der Schädigung eben eine andere ist, und zwar quoad restitutionem grundsätzlich andere. Die Betrachtung der Stoffwechselstörung, bei der die komplizierenden Bakterienwirkungen fehlen, liefert den Beweis dafür.

Dichloräthylsulfid setzt offenbar eine Störung, die nachhaltiger ist als bei anderen Reizstoffen aus der Klasse der Kampfgase. Die von der Wirkung betroffenen Zellen bleiben für eine geraume Zeit abnorm, „vergiftet" oder „krank". Dies könnte verursacht sein durch lang dauernde Gegenwart des Giftes. Dem widerspricht aber, was wir über die Zersetzlichkeit der Substanz wissen; trotzdem diese quantitativ hinter der des Phosgens und anderer Säurechloride zurücksteht, ist es doch als völlig ausgeschlossen zu betrachten, daß eine kleine Menge eingeatmeten Dichloräthylsulfids etwa eine Woche und länger in wirksamer Form im Körper verharren könne. So aber ist die Dauer der Stoffwechselstörung.

Man muß also eine zweite Möglichkeit ins Auge fassen. Sie kann nur darin bestehen, daß die Zellen durch einmalige vorübergehende Einwirkung des Giftes für eine längere Zeitdauer krank gemacht werden. Beispiele solcher Giftwirkungen sind uns recht geläufig bei

[1]) Perstoff = Perchlorierter Chlorameisensäureester („Diphosgen"). $Cl \cdot COOCCl_3$, ein dem Phosgen sehr ähnlich wirkender Gaskampfstoff.

[2]) Vgl. dazu die interessanten Befunde von M. Stephenson und A. B. Clark über die Keratomalacie bei Entziehung des fettlöslichen Vitamins: die Krankheit ist verursacht durch Bakterieninvasion, für die aber die vorherige mangelhafte Ernährung unerläßliche Voraussetzung ist (Biochem. Journ. **14**, S. 502, 519, 1920).

chronischen Giftwirkungen: man denke an die Bleisymptome bei Arbeitern, die bereits vor Monaten die gefährliche Arbeit aufgegeben haben, an die Keimplasmaschädigungen durch Alkoholismus u. dgl. Aber auch einmalige Giftwirkungen mit analogen Folgeerscheinungen sind bekannt, wie etwa vorübergehende und selbst unheilbare Amaurosen nach Chinin, Atoxyl, Methylalkohol.

Die Hinterlassung eines pathologischen Zustandes an lebenden Zellen nach Entfernung eines vorübergehend einwirkenden Giftes verdient begrifflich fixiert und mit eigenem Namen bezeichnet zu werden. Diese Art pharmakologischer Wirkung hält die Mitte zwischen den reinen Formen der vollkommen reversiblen und der vollkommen irreversiblen Wirkung, wie wir sie etwa in der Narkose und der Ätzung vor uns haben. Man könnte den Zustand, der nach Entfernung des Giftes hinterbleibt, Pathobiose nennen, in Anlehnung an die ältere Bezeichnung der Nekrobiose, unter der ein krankhafter Zustand verstanden wird, der sicher zum Zelltode führt und diesem schon nahe ist. Pathobiose kann natürlich in Nekrobiose übergehen, andererseits aber allmählich auch wieder zur normalen Gesundheit zurückkehren, genau so wie die Erkrankung des vielzelligen Organismus in Tod oder Rekonvaleszenz enden kann. Pathobiose wäre also als der übergeordnete Begriff anzusehen, der Nekrobiose als eine Abart in sich schließt. Ein dritter möglicher Ausgang der Pathobiose ist aber ihr Bestehen bis zum Ende des individuellen Zellebens und Vererbung der gesetzten Schädigung auf eine oder mehr Generationen von Tochterzellen. Daß derartiges wirklich vorkommt, wissen wir aus den bekannten Versuchen von Oskar Hertwig über die Schädigung von Sperma und Eiern des Seeigels durch radioaktive Strahlung[1]). Bei gewisser Dosierung bleiben die Zellen befruchtungsfähig und vermehren sich, bilden jedoch nur verkrüppelte Embryonen; Hertwig konnte den Wahrscheinlichkeitsbeweis führen, daß die gesetzte Schädigung den Kern der Keimzelle trifft. Analog solcher „aktinischer Pathobiose“ wäre die „toxische Pathobiose“ aufzufassen, wobei es offenbleiben kann, in welchen Spezialfällen etwa ebenfalls gerade der Kern besonders vergiftet wäre. Es ist in diesem Zusammenhang interessant, daß Analogien der Erscheinung sich manchen Ärzten aufgedrängt haben, die Schädigungen des Auges und der äußeren Haut durch Strahlenwirkung und durch Dichloräthylsulfid beobachten konnten.

Wie es scheint, haben bereits andere Forscher das Bedürfnis empfunden, die Erscheinungen, die hier als „pathobiotische“ charakterisiert wurden, begrifflich und sprachlich abzugrenzen; nach dem Referat über eine Arbeit von Abelous und Soula[2]) haben diese den Begriff des „ébranlement toxique prolongé“ oder der

---

[1]) Sitzungsber. d. Preuß. Akad. d. Wiss. 1910/11, **5**, 221, 751.

[2]) Referat in Oppenheimers Zentralbl. f. Biochemie u. Biophysik **19**, 1918, S. 892 aus Journ. de Physiol. et de Pathol. générale **17**, 5, 157. 1917.

„Chroniotoxie" aufgestellt, weil sie nach der Ausscheidung des Giftes Störungen des Chemismus im Gehirn nachweisen zu können glaubten; sie erörtern bereits die Berührungspunkte, die in dieser Hinsicht zwischen den „echten" Giften und den Antigenen vorhanden sind.

Nach Konzeption des Begriffs der ausgesprochen pathobiotischen Wirkungsart des Dichloräthylsulfids, die ohne weiteres nekrobiotische Wirkung höherer Dosen in sich schließt, wird man auch den lokalen Wirkungen auf der Haut, am Auge und in den Luftwegen mit richtiger Einstellung gegenüberstehen. Die an allen Angriffsorten gleichartig ausgeprägten nekrotischen Erscheinungen wie Eiter- und Pseudomembranbildung und mangelhaften Heiltendenzen wird man in erster Linie auf die besonders nachhaltige Störung des normalen Zellebens durch das Gift und erst in zweiter Linie auf die komplizierend hinzukommenden Bakteriengifte zurückführen müssen; offenbar können sich die Bakterien so leicht ansiedeln, weil primär die Zellen krank gemacht sind. Auch dieser Gedanke ist ja in der Pathologie nicht neu, doch scheint er hier bei einem chemisch in seinen Eigenschaften wohlbekannten Gifte und im Hinblick auf seine Stoffwechselwirkung besonders gut begründet.

Schlußfolgerungen.

Das Dichloräthylsulfid ist ein Zellgift. Es wirkt auf alle Zellen, mit denen es unmittelbar in Berührung kommt. Solche Zellen sind vor allem die der äußeren Bedeckungen. Wie bei der Einwirkung auf die Haut, so werden bei der Einatmung und bei der Einführung in den Verdauungstrakt die Epithelzellen dieser Organsysteme zunächst als erste vom Gift betroffen. So kommt es, daß bei fast allen unseren Versuchen diese örtlichen Wirkungen das Vergiftungsbild beherrschen.

Die durch Dichloräthylsulfid an der Zelle bewirkte Schädigung führt in der Regel zum Absterben der Zelle; sie ist also nicht rückgängig zu machen. Diese Zellnekrose läßt sich durch histologische Methode überall ohne Mühe sichtbar machen.

Die nekrotisierende Wirkung des Giftes erstreckt sich auch auf die Blutgefäße, mit denen es in Berührung tritt, und äußert sich in einer Lähmung der Capillaren. Die Schädigung dieser Gebilde ist an der menschlichen Haut ohne weiteres augenfällig und gibt sich zu erkennen durch die Erscheinungen der Erschlaffung und Erweiterung, bläulich roten Verfärbung, abnormen Durchlässigkeit, der Ödembildung und Blutaustritte. Die Capillarenwirkung läßt sich nicht nur an der Haut, sondern auch an allen Organen verfolgen, die das Gift erreicht.

Die Wirkung des Dichloräthylsulfids auf die Zelle ist aber eine unmittelbare; sie kommt nicht auf dem Umwege über eine Blutgefäßschädigung und dadurch bewirkte Ernährungsstörungen zustande. Am klarsten läßt sich dies dadurch beweisen, daß ein Organ,

das nicht direkt durch Blutgefäße versorgt wird, in gleicher Weise geschädigt wird, wie andere Körperstellen; nämlich das Hornhautepithel. Es erleidet unter der Einwirkung des Dampfes eine genau auf den betroffenen Lidspaltenbereich beschränkte charakteristische Schädigung.

Alle Züge des vielgestaltigen Vergiftungsbildes lassen sich zwanglos auf diese elementare örtliche Wirkung des Giftes zurückführen. Die resorptiven Giftwirkungen treten dagegen zurück. Das nekrotische Gewebe stellt einen guten Nährboden für Krankheitserreger aller Art dar; infolgedessen kommt es auf dem Boden der lokalen Schädigung leicht zur Infektion, die schwer übersehbare Komplikationen schaffen kann. Die geringe Heilungstendenz findet eine weitere Erklärung in der örtlichen Kreislaufstörung, die den Zutritt der Abwehrkräfte des Organismus hemmt.

Es bleiben indessen noch einige Punkte übrig, deren Erklärung Schwierigkeiten bereitet: zunächst der Umstand, daß die ersten Erscheinungen bei jeder Einwirkungsart auffallend spät eintreten. Ferner ist es auffällig, daß ein Stoff, der durch Wasser leicht in zwei — in den in Betracht kommenden Mengen — praktisch ungiftige Bestandteile, Thiodiglykol und Salzsäure, zerlegt wird, im Organismus so nachhaltige und verheerende Wirkungen entfaltet. Neben der irreversiblen Zellnekrose kommt es nämlich zu einer eigentümlichen Schädigung der betroffenen Zellen, die noch lange Zeit — Wochen und Monate — nach der Einwirkung des Giftes abnormes Verhalten aufweisen, das sich in erhöhter Empfindlichkeit gegen Reize, geschwächter Widerstandskraft gegen schädliche Einflüsse aller Art und in charakteristischen auf gesteigertem Gewebszerfall beruhenden Störungen des Stoffwechsels zu erkennen gibt. Die einmalige Zuführung eines Giftes bewirkt hier also eine länger dauernde Erkrankung und gleiche Erscheinungen wie eine chronische Vergiftung.

Am nächsten liegt es, die Giftwirkung des Dichloräthylsulfids ähnlich wie die des Phosgens und anderer säureabspaltender Kampfgase auf eine „intracelluläre Säureabspaltung" zurückzuführen. Danach würde also das Gift wie andere organische lipoidlösliche Substanzen die Zellen als unzersetztes Molekül durchdringen und erst innerhalb der Zelle eine hydrolytische Zersetzung erfahren. Ein solcher Vorgang dürfte auch mit großer Wahrscheinlichkeit beim Mechanismus der Wirkung eine Rolle spielen. Dafür spricht die gleichartige Wirkung so vieler hydrolytisch spaltbarer, im übrigen chemisch wenig verwandter Verbindungen. Daß neben der Abspaltung von Säure noch andere Vorgänge für das Zustandekommen der Kampfgasvergiftung und verwandter Schädigungen in Frage kommen können, lehrt u. a. das

Beispiel des Chlorpikrins, als einer durch Wasser nicht zersetzlichen Verbindung.

Aber gerade bei einem so auffallend lang andauernde und schwere Zellveränderungen bewirkenden Gift erscheint diese einfache Erklärung nicht völlig befriedigend. Man könnte deshalb die Frage erörtern, ob nicht daneben tiefgreifende Störungen der Zellfunktionen, etwa durch Entstehung zellfremder Reaktionsprodukte (schwefelhaltige Kondensations- oder Additionsverbindungen) in Betracht kommen könnten. Es ist wohl kein Zufall, daß unter vielen Hunderten neu untersuchter lokalwirkender Verbindungen stets gerade die schwefelhaltigen Präparate sich durch analoge Wirkungen, besonders an der Haut, hervorheben. Dichloräthylsulfid ist der typische Verkehr einer größeren Gruppe. Ähnlich wirken seine nächsten Homologen und eine Reihe ähnlich zusammengesetzter Schwefelverbindungen.

Eine Erklärung mancher Schwierigkeiten finden wir, wenn wir prüfen, welche chemische Veränderungen dieser Stoff im Organismus außer der Hydrolyse voraussichtlich erleiden kann. Bei der Oxydation des Dichloräthylsulfids entstehen das Dichloräthylsulfoxyd $(ClC_2H_4)_2SO$ und das Dichloräthylsulfon $(Cl \cdot C_2H_4)_2SO_2$, Stoffe von stark abweichenden physikalischen Eigenschaften. Beide sind krystallisierte, in organischen Lösungsmitteln leicht, in Wasser schwerlösliche Substanzen. Zum Unterschied vom Dichloräthylsulfid sind sie in Wasser ohne Zersetzung löslich und bei gewöhnlicher Temperatur kaum flüchtig. Ihre pharmakologischen Wirkungen decken sich weitgehend mit denen des Dichloräthylsulfids: das Dichloräthylsulfon ruft schon in den geringsten Mengen alle charakteristischen Erscheinungen hervor, die wir bei der Dichloräthylsulfidvergiftung beschrieben haben: Hornhauttrübung, Blasenbildung auf der menschlichen Haut, Blutaustritte in die Magen- und Darmschleimhaut, Wirkung auf das Herz. Der Hauptunterschied zwischen den Wirkungen der Stoffe besteht darin, daß die Erscheinungen bei den Oxydationsprodukten früher eintreten und sich rascher entwickeln als beim Sulfid.

Unter diesen Gesichtspunkten würde sich die Vergiftung mit Dichloräthylsulfid darstellen als Folge der Wirkungen seiner Oxydationsprodukte. Bei dieser Auffassung würden manche Schwierigkeiten fallen und es würde auch verständlich, daß ein bei Körpertemperatur flüchtiger Stoff, ohne die chemische Natur der Ätzgifte zu besitzen, irreversible Schädigungen der Zelle bewirkt.

Immerhin ist es eine höchst merkwürdige Feststellung, daß eine flüchtige Substanz, die durch Wasser so leicht in unwirksame Produkte zerfällt, vom Organismus nicht entgiftet wird. Es liegt hier offenbar ein Fall vor, bei dem das Zusammentreffen besonders günstiger, „optimaler" physikalischer Eigenschaften — Löslichkeitsverhältnisse, Tei-

lungsquotient, Flüchtigkeit, Adsorbierbarkeit — mit eigenartigem chemischem Verhalten — hydrolytische Spaltung, Oxydierbarkeit zu nichtflüchtigen, noch wirksamen Produkten, ungesättigter Zustand, vielleicht auch Schwefelgehalt — einer chemischen Verbindung von einfachem Bau eine außerordentlich hohe Giftwirkung verleiht. Das Studium dieses interessanten Stoffes und des Mechanismus seiner Wirkung ist deshalb auch vom theoretischen Standpunkt weiterer Untersuchungen wert. Er steht als eines der wirksamsten flüchtigen Gifte, die wir zur Zeit kennen, der pharmakologischen Gruppe des Cantharidins näher als der des Senföls. Der bei letzterem infolge sensibler Reizung auftretende Schmerz und die primäre aktive Hyperämie fehlen beim Dichloräthylsulfid, dem „Senfgas", vollständig. Dagegen erinnern andererseits die Zellnekrose und die Lähmung der Capillaren an die Capillargifte vom Typus des Arseniks.

Erwähnung verdient schließlich noch der Umstand, daß die Folgen der lokalen Einwirkung besonders beim Menschen in ihrer zeitlichen Ausbildung und nach ihren Erscheinungsformen weitgehend an die Schädigungen erinnern, die durch die Einwirkung hoher Temperaturen und gewisser Strahlengattungen hervorgerufen werden. Am Auge äußern sie sich in den gleichen Symptomen wie nach Bestrahlung mit ultraviolettem Licht, mit Mesothorium, Röntgenstrahlen und dgl. (Schneeblindheit, Strahlenkeratitis). Die Haut zeigt ähnliche Veränderungen wie beim Gletscherbrand, bei Hitzeverbrennungen, Röntgenschädigungen. Es kommt nur langsam zur Heilung. Häufig hinterbleibt eine starke Pigmentierung der Haut. Wir stehen also vor der Erscheinung, daß ein chemisch genau bekanntes Gift in minimalen Mengen an der lebenden Zelle die gleichen Wirkungen entfaltet wie physikalische Kräfte.

Über Kampfgasvergiftungen.

VIII. Die pathologisch-anatomischen Veränderungen nach Vergiftung mit Dichloräthylsulfid unter Berücksichtigung der Tierversuche.

Von

Dr. **Otto Heitzmann,**

Assistent am Pathologischen Institut der Universität Berlin.

Mit 2 Textabbildungen.

(*Eingegangen am 11. Oktober 1920.*)

Der Gelbkreuzstoff gehört zu den heftig wirkenden Giften, die selbst in starker Verdünnung schwere morphologische Schädigungen im menschlichen und tierischen Körper hervorrufen. Die gesamten Wirkungen des Giftes nach den klinischen Beobachtungen, sowie den anatomischen und histologischen Untersuchungen auf der Grundlage der Ergebnisse des Tierversuchs festzustellen, ist der Zweck der vorliegenden Ausführungen. Der erste Teil unserer Aufgabe ist es demgemäß, mit Hilfe des Versuches die durch das Gift im tierischen Körper hervorgerufenen Strukturveränderungen kennen zu lernen.

I. Teil. Ergebnisse der Tierversuche.

Für die Kenntnis der primären Wirkung des Giftes war der von Heubner am 8. VIII. 1918 ausgeführte Versuch von Wichtigkeit, dessen Ergebnis wir hier kurz erörtern wollen.

1. Versuch. Dieser Versuch wurde an 2 Katzen mit Einatmung hoher, schnelltötender Giftmengen ausgeführt; beide Tiere starben innerhalb 21 bzw. 42 Minuten unter Absinken des Blutdrucks.

Das 1. Tier (Nr. 448), das 0,725 g Dichloräthylsulfid erhielt, starb 21 Minuten nach Beginn der Vergiftung; von den Organen, die durch ihre Blutfülle auffielen, waren Lungen, bronchiale Lymphdrüsen, Nieren zur Untersuchung überwiesen worden.

Mikroskopische Befunde: Die Lungen zeigten starke Erweiterung und Füllung aller Capillaren und größeren Gefäße; in den bronchialen Lymphdrüsen fand sich Blutresorption; in den Nieren waren die weiten Capillaren stark mit Blut gefüllt; in allen Kanälchen lag Eiweiß, das in den Sammelröhren zylindrische Massen bildete.

Vom 2. Tier (Nr. 450), das 0,61 g Ds.[1]) erhielt und 42 Minuten nach Beginn der Vergiftung, ebenfalls unter Absinken des Blutdrucks verendete, wurden Lungen, Herz, Leber, Nieren, Hirn und Lymphdrüsen untersucht.

[1]) = Dichloräthylsulfid.

Mikroskopische Befunde: In den Lungen fleckförmige Blutungen bei starker Füllung der Capillaren; in Nieren, Leber, Hirn waren alle Gefäße weit und stark gefüllt; in der Leber fanden sich außerdem Blutungen unter der Kapsel.

Aus diesem Versuche ergab sich, daß hohe Dosen innerhalb weniger Minuten zu starker Dilatation und Füllung der Gefäße in den Lungen und übrigen Organen führten. Bei der Erörterung der Wirkung des Giftes auf die einzelnen Organe müssen wir die von dem Gift direkt getroffenen Organe von den indirekt getroffenen trennen. Zu den ersteren gehören die Lungen, in die der dampfförmige Gelbkreuzstoff eingeatmet wird; aus den chemischen Untersuchungen wissen wir, daß ein Teil des eingeatmeten, sich langsam zersetzenden Giftes die Alveolenwände durchdringt und mit dem Lungencapillarblut in den Kreislauf und an die übrigen Organe gelangt. Die in diesen Organen hervorgerufenen resorptiven oder indirekten Veränderungen bestanden ebenfalls zunächst in Gefäßerweiterungen, die denjenigen in den direkt getroffenen Organen an die Seite zu stellen sind; daher fanden sich auch in den resorptiv geschädigten Organen, wie besonders Herz, Hirn, Nieren, primär stark erweiterte und gefüllte Blutgefäße. Der toxische Einfluß auf die Gefäße offenbarte sich auch in Blutaustritten aus den Capillaren, deren Wände geschädigt und für rote Blutkörperchen durchlässig wurden; so fanden sich toxische Blutungen vor allem in den Lungen, wie auch aus dem Befunde der Blutresorption der zugehörigen Lymphdrüsen hervorging, an denen sich feststellen ließ, daß die Resorption des aus den alveolären Blutungsherden stammenden Blutes innerhalb der kurzen Zeit von 21 bzw. 42 Minuten in vollem Gange war. In den Nieren, einer der hauptsächlichsten Stätten, in denen das resorbierte Gift zur Ausscheidung gelangt, war es zu Schädigungen gekommen, deren wichtigstes Symptom das Auftreten von Eiweiß war.

Dieser Versuch lehrte also, daß die primäre Wirkung des Giftes sowohl in den direkt getroffenen Lungen, als auch in den übrigen, den indirekt getroffenen Organen in einer mit Erschlaffung, Dehnung und Durchlässigkeit der Capillaren einhergehenden Kreislaufstörung bestand; die durch die Erschlaffung eintretende Überfüllung der Gefäße mit Blut hatte ein rasches Absinken des Blutdrucks zur Folge, so daß der Tod in wenigen Minuten eintrat. — Die in diesem Versuche verwendete Giftmenge hatte Befunde gezeitigt, die den stärksten Grad der Giftwirkung darstellten. Die folgenden beiden Versuchsgruppen, bei welchen schwächere, aber ebenfalls tödliche Mengen ein längeres Leben der Tiere ermöglichten, sollen dazu dienen, die Veränderungen der Organe, in denen das Gift angreift, näher darzulegen.

2. **Versuch.** Der Versuch wurde an 6 Katzen vorgenommen, die alle gleichzeitig im Atemkäfig am 13. VIII. 1917 mit 1000 ct Ds. vergiftet wurden. Die Absicht war, durch Tötung der Tiere in Abständen von je 24 Stunden die Wirkung des Giftes zu verschiedenen Zeiten nach der Vergiftung kennenzulernen.

Bei allen Tieren stellte sich im Laufe der ersten 24 Stunden Dyspnöe leichten und mittleren Grades ein. 3 der Tiere verendeten innerhalb der ersten 4 Tage nach der Vergiftung, die übrigen 3 wurden durch Nackenschlag getötet. Wir geben nun kurz die wichtigsten makroskopischen und mikroskopischen Befunde wieder, und zwar in der Reihenfolge der Lebensdauer der einzelnen Tiere nach der Vergiftung.

1. Tier, innerhalb 14 Stunden nach der Vergiftung gestorben. Sektionsbefund: In der Luftröhre graurötlicher Schleim; die Schleimhaut gerötet; Oberlappen der Lungen so stark gebläht, daß beide Vorhöfe des Herzens bedeckt sind. In den vorderen Teilen der Oberlappen besonders stark erweiterte Lungenbläschen. Über die ganze Lunge verstreut punkt- und fleckförmige Blutungen unter der Pleura; Blutungsherde im Mittellappen. In den Bronchen grauer Schleim auf geröteter Schleimhaut; im Herzbeutel eine geringe Menge klarer Flüssigkeit; in beiden Herzventrikeln dickes schwärzliches Blut; die Leber, das Herz, die Nieren und das Gehirn sehr blutreich.

Mikroskopische Befunde: Auf der hyperämischen Luftröhrenschleimhaut, deren Epithel unversehrt ist, liegt eine dünne Schicht Leukocyten. In den Oberlappen starkes vesiculäres Emphysem; im Mittellappen Blutungen unter der Pleura und Blutungsherde in Alveolen, Blut auch in kleinen Bronchen, die bisweilen dadurch völlig verstopft sind; um die Blutungsherde Ödem; in größeren Bronchen massenhaft Leukocyten und Epithelien; im Unterlappen im Hauptbronchus eine dicke Lage Leukocyten. In Herz, Leber, Nieren und Hirn sind die Capillaren weit und prall gefüllt.

2. Tier nach 24 Stunden durch Nackenschlag getötet. Sektionsbefund: Zungengrund, Rachen, Kehlkopf und Luftröhre weißgrau; Lungen mäßig gebläht, zart rosa; im übrigen keine Veränderungen.

Mikroskopische Befunde: Lungencapillaren stark gefüllt; in den hyperämischen Bronchen Leukocyten und Epithelien. In Herz, Leber, Nieren, Gehirn sind die Capillaren stark gefüllt.

3. Tier nach 48 Stunden getötet. In Kehlkopf und Luftröhre, deren Schleimhäute grauweiß sind, liegt schaumiger Schleim; Lungen stark gebläht, besonders vordere Teile. Farbe der Lungen rosa.

Mikroskopische Befunde: In der Luftröhrenschleimhaut stark gefüllte Gefäße; in den Lungen stark gefüllte Capillaren und vereinzelte Blutungen in Alveolen. Leber hyperämisch.

4. Tier am 4. Tage tot aufgefunden. In den Nasenöffnungen dünne, eitrige Massen; Rachen bläulich, Kehldeckel rinnenförmig gekrümmt; Kehlkopfschleimhaut trübe, grau mit Eiter bedeckt; die gerötete Luftröhrenschleimhaut mit einer grauen membranartigen Schicht bedeckt. Oberlappen vorn stark gebläht, hinten blaurot und feinhöckrig derb; alle übrigen Lappen im ganzen dunkelrot und zum größten Teil derbhöckrig. Die Pleura stellenweise getrübt. Im rechten Vorhof und der Kammer Cruor und Speckhautgerinnsel; im linken Herzen nur Cruor. Die Rinde der Nieren graurot, Mark dunkelrot. Leber, Gehirn sehr blutreich.

Mikroskopische Befunde: In der Luftröhre eine dicke mit zahlreichen Leukocyten durchsetzte Pseudomembran; unter der Membran fehlt das Epithel der Schleimhaut, die stark hyperämisch und zellig infiltriert ist; die trachealen Lymphdrüsen weisen starke Hyperämie und Erweiterung der Lymphräume auf, in denen Leukocyten, freie rote Blutkörperchen, große Zellen mit braunem Pigment und Lymphocyten liegen; die Leukocyten liegen besonders in den Randsinus dicht. In den Lungen reichen die Pseudomembranen weit in die Bronchen hinein und gehen in kleinen Ästen schließlich in eitrige Massen über, durch welche diese

Äste gänzlich verstopft werden. Die Schleimhaut der Bronchen ist stark hyperämisch und zellig infiltriert; auf der Pleura fibrinöse Massen. In den Oberlappen finden sich zwischen großblasig-emphysematösen Abschnitten kollabierte und ödematöse Bezirke; im Mittellappen pneumonische Herde und zahlreiche kleine Blutungen in Alveolen; sehr starke Füllung der Capillaren; in den Unterlappen herdförmige Pneumonien; fast völliger Kollaps der hinten gelegenen Teile; auch zelliges Ödem; sehr starke Hyperämie; die Bronchen meist mit Leukocyten vollgestopft. In Herz, Leber, Nieren, Hirn sehr starke Hyperämie; in gewundenen Harnkanälchen Eiweiß.

5. Tier, ebenfalls am 4. Tage tot aufgefunden. Sektionsbefund an Luftwegen, Lungen, Herz, Leber, Nieren, Gehirn wie beim vorhergehenden Tiere.

Mikroskopische Befunde: Luftröhre, Bronchen, Lungen, tracheale Lymphdrüsen, Nieren wie beim vorhergehenden Tiere.

6. Tier, am 5. Tage getötet. Rachen- und Kehlkopfschleimhaut grauweiß; auf der leicht geröteten Luftröhrenschleimhaut grauer, zäher Schleim; Lungen lufthaltig, in einigen Bronchen grauer Schleim; unter der Pleura vereinzelte Blutungen. Herz, Leber, Nieren, Hirn blutreich.

Mikroskopische Befunde: Luftröhrenschleimhaut unverändert; in den Lungen herdförmige Blutungen in Alveolen; in den Unterlappen enthalten mehrere Bronchen Leukocyten. In der Leber sind die Zentralvenen und die nächsten Capillaren stark erweitert und gefüllt. Die Nierengefäße sind blutreich, in den Kanälchen reichlich Eiweiß.

Unter den wechselnden Veränderungen, die sich innerhalb 48 Stunden bei den ersten 3 Tieren eingestellt hatten, ergab sich als gemeinsamer Befund eine meist starke Hyperämie der Lungen mit Blutungen in Alveolen und unter der Pleura; auf der entzündlich geröteten Schleimhaut der Luftröhre und der Bronchen fand sich ein leukocytäres Exsudat, daneben bestand Hyperämie der meisten Organe. Die wichtigsten Befunde dieses Versuchs lieferten die beiden nach 3 Tagen verendeten (am 4. Tage tot aufgefundenen) Tiere, die außer einem eitrigen Katarrh der oberen Luftwege, der Nase und des Rachens, eine pseudomembranöse Entzündung der Schleimhäute des Kehlkopfes, der Luftröhre und der größeren Bronchen aufwiesen, während die kleineren und kleinsten Verzweigungen eitrig entzündet waren; im Anschluß an die Entzündung der Bronchen waren herdförmige Pneumonien, in einem Falle hämorrhagische Bronchopneumonien aufgetreten. In der Luftröhre hatten Blutungen stattgefunden, denn die trachealen Lymphdrüsen, die entsprechend der Entzündung ihres Quellgebietes entzündlich verändert waren, zeigten Resorption roter Blutkörperchen; an der herdförmigen Entzündung der Lungen beteiligte sich die Pleura, auf der sich ein fibrinöses Exsudat fand. In den übrigen Organen fand sich eine starke Hyperämie. Bei dem am 5. Tage getöteten Tiere waren Entzündungserscheinungen der Luftwege nicht vorhanden; dagegen fanden sich in den Lungen vereinzelte Blutungen in Alveolen und unter der Pleura; die Leber zeigte starke Stauung. — Wir hatten im vorhergehenden Versuch als primäre Wirkung des hochkonzentrierten Giftes eine durch

Erschlaffung und Dehnung der Gefäße eintretende Blutüberfüllung kennengelernt, die innerhalb weniger Minuten zum Tode führte. Gegenüber diesen primären, durch Einflüsse seitens des Gefäßsystems hervorgerufenen Kreislaufstörungen traten bei längerer Lebensdauer der Tiere in diesem und dem folgenden Versuch die sekundären Kreislaufstörungen hervor, die als Folge der durch das resorbierte Gift bewirkten Schädigung der Herztätigkeit aufzufassen sind, da durch die Schädigung der Herztätigkeit naturgemäß der ganze Kreislauf beeinträchtigt wird; daher fanden sich in den meisten Organen wie Nieren, Leber, Gehirn die starken Hyperämien als sekundäre Kreislaufstörungen.

Eine Erweiterung der Kenntnis der Giftwirkungen brachte der folgende Versuch, dessen Befunde gleichzeitig die wesentlichen Veränderungen, besonders der Atmungsorgane, wie wir sie im vorhergehenden Versuche kennengelernt haben, bestätigten.

3. **Versuch.** Dieser Versuch betraf 2 Hunde, die im Physiologischen Laboratorium von Heubner mit Ds. vergiftet wurden; und zwar wurde

das 1. Tier am 23. VII. 1917 in der Atmungskammer einer Menge von 3750 ct Ds. ausgesetzt; aus der Krankengeschichte geht hervor, daß nach 3—4 Stunden stärkerer Husten auftrat; am nächsten Tage (24. VII.) waren beide Hornhäute trübe; das Tier fraß nicht mehr; am 3. Tage (26. VII.) eitrige Conjunctivitis; die Atmung langsam, starke Dyspnöe; der Zustand verschlechterte sich; zwischen 4. und 5. Tage nach der Vergiftung Tod (28. VII.).

Sektionsbefund: An den Lidrändern Borken; die Bindehäute dunkelrot, geschwollen; beide Hornhäute fast völlig getrübt, mit je einem zentralen Defekt; in der vorderen Augenkammer eitriges Exsudat. In den Nasen grünlicher Eiter; auf der hinteren, blaurot verfärbten Rachenwand findet sich ein grauer, festhaftender Belag; Zungengrund dunkelrot; der Kehldeckel, dessen vordere Fläche blaurot ist, ist im ganzen verdickt; der Rand und die hintere Fläche graugelblich belegt, höckrig. Die graugelblichen Massen setzen sich auf die aryepiglottischen Falten und auf die Kehlkopfschleimhaut fort; der geschwollenen, dunkelroten Schleimhaut der Luftröhre liegt eine dicke, graue Membran lose auf, die sich nach abwärts bis in die Bronchen fortsetzt. Die trachealen Lymphdrüsen sind weich, groß, saftreich und blaurot gefleckt; im vorderen und hinteren Mediastinum großblasiges Emphysem. Die Lungen sind im ganzen blaurot verfärbt; die Oberlappen sind in den vorderen Teilen noch etwas lufthaltig; in den hinteren Teilen ist der Luftgehalt fast ganz aufgehoben; an der medialen Fläche beider Lungen beginnt nahe den vorderen Rändern ein Strang von graupengroßen, interstitiell gelegenen Emphysemblasen, die dem Verlauf des Hauptbronchus folgend, sich in das vordere und hintere Mediastinum fortsetzen. Die Unterlappen sind schwer, blaurot; Luftgehalt kaum wahrnehmbar. Die Schnittflächen sind dunkelrot, glatt; in den Bronchen überall Blut. Herzmuskulatur fast blaurot; rechte Kammer und Vorhof enthalten schwarz geronnenes Blut; linke Kammer, z. T. zusammengezogen, enthält schwarzes, flüssiges Blut; die Leber ist bläulich-braun, sehr blutreich. Die Nierenrinde graurot, Mark blaurot. Gefäße des Netzes stark gefüllt, um dieselben vielfach Blutaustritte. Die Darmserosa zeigt starke Gefäßfüllung; das Pankreas ist rötlich und zeigt an der Oberfläche Blutaustritte; Gehirn blutreich. Die mikroskopischen Befunde folgen den Mitteilungen der makroskopischen Befunde des 2. Tieres.

Das 2. Tier wurde zweimal vergiftet, und zwar zuerst am 31. VII. 1917 mit etwa 900 ct Ds. Nach dieser ersten Vergiftung war, abgesehen von einer Trübung beider Hornhäute, Bindehautkatarrh, Nasenkatarrh und Husten das Allgemeinbefinden gut. Etwa $2^1/_2$ Monate später wurde das Tier zum 2. Male vergiftet, und zwar am 12. X. 1917 durch Einatmen von 1500 ct Ds.; am nächsten Morgen (13. X.) Bindehäute gerötet, im Laufe des Tages beginnende eitrige Sekretion. Hornhäute abermals getrübt; dazu kam starker Husten, bei welchem schleimig-blutige Massen entleert wurden; am 14. X. starkes Exspirationsatmen, Bindehäute stark geschwollen; die Nase enthält wässeriges und eitriges Sekret; Hornhauttrübungen zunehmend. 3 Tage nach der Vergiftung Tod.

Sektionsbefund: An den Lidrändern Borken, Bindehäute stark gerötet, blutig gefleckt; in der Umgebung der Hornhäute blaurote Flecken; die Hornhäute völlig trübe. In den Nasenöffnungen grünlicher Eiter; in den Nasengängen feste, rote Blutmassen, die die Gänge verlegen; im Nasenrachenraum feste Blutklumpen; Zungengrund bläulichrot; hintere Rachenwand bläulichrot, stellenweise grau, wie verätzt. Der Kehldeckel ist stark verdickt, grau belegt. Die Kehlkopfschleimhaut ist mit grauen, festhaftenden Massen bedeckt; in der Luftröhre, deren Schleimhaut dunkelrot ist, liegt an der vorderen Wand eine dicke, graue, lose haftende Membran; im vorderen und hinteren Mediastinum Emphysem, das sich nach unten bis zum Zwerchfell, nach oben bis über die obere Brustapertur erstreckt. Lungenoberlappen dunkelrot, wenig lufthaltig; die Unterlappen dunkelblau, ganz luftleer, von milzartiger Beschaffenheit. An den medialen Flächen beider Lungen interstitielles, sich in das Mediastinum fortsetzendes Emphysem. In den Bronchen aller Lappen liegen auf dunkelroter Schleimhaut graue abziehbare Beschläge; in den meisten Bronchen liegt Blut. In Vorhof und Kammer des rechten Herzens schwarzgeronnenes Blut; im linken weiten Ventrikel schwarzes, flüssiges Blut. Leber sehr blutreich. Magenschleimhaut dunkelrot; in der Bauchserosa sind alle Gefäße stark gefüllt. Darmschleimhaut gerötet, besonders auf den Faltenhöhen; Nieren sehr blutreich. Blasenschleimhaut gerötet und blaurot gefleckt.

Mikroskopische Befunde: Da die Veränderungen der meisten Organe beider Tiere übereinstimmend waren, werden die mikroskopischen Befunde gemeinsam beschrieben; nur die Abweichungen werden für jeden Fall besonders erwähnt.

Nase: Schleimhaut der Muscheln stark hyperämisch, Epithel unversehrt; die Nasengänge fast gänzlich mit roten Gerinnseln ausgefüllt.

Hintere Rachenwand: oberflächliche Nekrose der Schleimhaut mit tiefgehender Infiltration mit Leukocyten; auf der Schleimhaut stellenweise Pseudomembranen, unter denen das Epithel geschwunden ist; starke Erweiterung und Füllung sämtlicher Gefäße.

Kehldeckel: Schleimhaut mit ungemein starker Füllung aller Blutgefäße; das Epithel der vorderen Fläche erhalten, auf der hinteren Fläche Pseudomembranen, unter denen das Epithel geschwunden ist; das Gewebe ist mit zahlreichen Leukocyten durchsetzt; in dem submukösen Bindegewebe ausgedehnte Blutungen.

Luftröhre: Der Schleimhaut liegen dicke, mit Leukocyten durchsetzte Fibrinmassen auf, unter denen das Epithel meist geschwunden ist; Leukocyten reichen bis tief unter die Schleimhaut; alle Gefäße stark erweitert und gefüllt; allenthalben größere Blutungen.

Tracheale Lymphdrüsen: außerordentlich weite, mit geronnenen Massen gefüllte Lymphräume, während die Lymphstränge stark verschmälert sind; in den Randsinus liegen Leukocyten, große runde Zellen, unversehrte rote Blutkörperchen und viele Zellen mit roten Blutkörperchen.

Lungen: alle Capillaren und größeren Gefäße stark gefüllt; ein großer Teil der Alveolen, Bronchen und perivasculären Lymphräume enthalten Blut; auf der Pleura ein fibrinös-leukocytäres Exsudat.

Herz: alle Blutgefäße stark gefüllt; beim 1. Tier braunes Pigment an den Kernpolen der Muskelfasern; beim 2. Tier ist die Muskulatur fleckweise verfettet; Querstreifung erhalten.

Nieren: enorme Erweiterung und Füllung der Blutgefäße, besonders der Vasa recta; in den Kapselräumen der Nierenkörperchen Eiweiß; auch in den Sammelröhren, hier mit Kalk durchsetzt.

In der Harnblasenschleimhaut des 2. Tieres Hyperämie und flächenhafte Blutungen, desgleichen in der Schleimhaut des Ureters.

Augen: die Hornhaut des 1. Tieres ist von massenhaften Leukocyten durchsetzt; in der vorderen Augenkammer liegen Leukocytenhaufen, Fibrin und zahlreiche rote Blutkörperchen. Die Bindehäute sind außerordentlich hyperämisch und zellig infiltriert. Beim 2. Tier ist die Hornhaut im Lidspaltenbereich des Epithels beraubt; die ganze Hornhaut mit Leukocyten durchsetzt; auch finden sich zahlreiche neugebildete Capillaren und Blutungen.

Während in den beiden ersten an Katzen vorgenommenen Versuchen Augenschädigungen nicht beobachtet wurden, ergab sich aus diesem Versuch, daß an den von dem verdampfenden Gift direkt getroffenen Augen nach 1 bzw. 2 Tagen eitrige Entzündungen der Bindehäute auftraten, in deren hyperämischen Schleimhaut pericorneale Blutungen vorhanden waren. An den Hornhäuten stellte sich bei beiden Tieren nach 24 Stunden Trübung ein, an die sich nach 3 bis 5 Tagen eine schwere parenchymatöse Keratitis anschloß; in einem Falle hatte sich in der vorderen Augenkammer ein fibrinös-eitriges, zum Teil hämorrhagisches Exsudat gebildet.

Von den Atmungsorganen wies die Nasenschleimhaut eine seröse, dann eitrig gewordene Entzündung auf. — Aus der stark hyperämischen Schleimhaut war es im 2. Falle zu außergewöhnlich umfangreichen Blutungen gekommen, durch die die Nasengänge verlegt wurden. — Von besonderer Wichtigkeit waren die in Übereinstimmung mit dem vorhergehenden Versuch nach dem 3. Tage erhobenen Befunde der pseudomembranösen Entzündungen in Rachen, Kehlkopf und Luftröhre; unter den Pseudomembranen fanden sich in der Schleimhaut auch hier vielfach Blutungen, die von den zugehörigen Lymphdrüsen zum Teil bereits resorbiert waren; die trachealen Lymphdrüsen waren im Anschluß an die entzündlichen Vorgänge in der Luftröhre ebenfalls entzündlich verändert. Von der Luftröhre hatte die pseudomembranöse Entzündung auf die Bronchen übergegriffen, die durch die heftige Entzündung in ihrer Funktion so schwer geschädigt waren, daß, wie der für unsere Erörterungen nebensächliche Befund ergab, nichts von dem aus der Nasenschleimhaut ausgetretenen und in die Lungen aspirierten Blute expektoriert werden konnte; durch Ausfüllung eines großen Teils der Unterlappen mit Blut war die Atmung derartig erschwert, daß durch Zerreißung von Alveolen oder kleinen Bronchen

interstitielles Emphysem der Lungen und weiterhin des Mediastinums gebildet wurde. — An den meisten Organen machten sich hochgradige Kreislaufstörungen geltend mit Blutaustritten, deren Ausdehnung und häufiges Auftreten sowohl den toxischen Einflüssen wie auch den Kreislaufstörungen zuzuschreiben war; so fanden sich neben den bereits angeführten Blutaustritten Blutungen in der Harnblasen- und Ureterschleimhaut und unter dem Peritonealüberzuge. Die Ausscheidung des Giftes hatte in den Nieren, wie in den vorhergehenden Versuchen, Schädigungen herbeigeführt, die sich im Auftreten von Eiweiß dokumentierten.

Das Ergebnis der Tierversuche, besonders der 2. und 3. Versuchsgruppe, bestand kurz zusammengefaßt in folgenden wesentlichen Befunden: Nach einer kurzen Latenzzeit setzte an den Bindehäuten innerhalb des 1. Tages eine seröse, dann bald eitrig werdende Entzündung ein.

An die Veränderungen der Hornhäute, die innerhalb des 1. Tages oberflächliche, dann in die Tiefe fortschreitende Entzündung aufwiesen, hatte sich nach etwa 3 Tagen eine fibrinös-eitrige, zum Teil hämorrhagische Exsudation in der vorderen Augenkammer angeschlossen.

Von den Atmungsorganen zeigte die Nasenschleimhaut nach einem rasch vorübergehenden Stadium der serösen Entzündung im Laufe des 1. Tages eine rein eitrige Entzündung, die sich auch auf die Rachenschleimhaut fortsetzte. Die Kehlkopf- und Luftröhrenschleimhaut, sowie die Schleimhaut der größeren Bronchen waren bis zum 3. Tage nach der Vergiftung pseudomembranös entzündet, während sich eine eitrige Exsudation in den kleinen Bronchen fand. Meist im Laufe des 3. oder 4. Tages hatte eine leukocytäre, zum Teil hämorrhagische Exsudation in den Alveolen zum Bilde der hämorrhagischen Bronchopneumonie geführt.

Nach diesen Ergebnissen des Tierversuches sieht Lubarsch das Wesen der Ds.-Vergiftung in dem Auftreten verschiedener Exsudationsvorgänge besonders an den Atemwegen, den Lungen und den Augen; die Wirkung des Ds. auf die übrigen Organe wird im folgenden Teil näher erörtert werden.

Zweiter Teil. Veränderungen beim Menschen.

Dem nun folgenden Abschnitt liegen Untersuchungen einer Reihe von Fällen aus der menschlichen Pathologie zugrunde, deren Ergebnisse wir mit den bei den Tierversuchen erhobenen Befunden vergleichen und nach der durch den Tierversuch gewonnenen Auffassung der Wirkungsweise des Giftes betrachten wollen; dabei handelt es sich um Vergiftungen teils durch eigenes, teils durch feindliches Dichloräthylsulfid; in den folgenden Ausführungen werden wir uns demnach in der

1. ersten Gruppe mit denjenigen Fällen beschäftigen, bei denen der Tod durch eigenes Ds. erfolgt ist, und bemerken hierzu, daß es sich um jene Unfälle handelte, deren häufigste Gelegenheit zur Schädigung unserer Soldaten durch Rohr- und Frühkrepierer gegeben wurde beim Schießen mit „Gelbkreuz"-Munition und bei ungünstiger, auf die Bedienungsmannschaft des Geschützes zustehender Windrichtung; die Mannschaft wurde dann von einem feinen Schwaden von Ds.-Dampf getroffen, der an die Augen gelangte, zur Einatmung kam und zum Teil an den Kleidern hängen blieb, so daß auch die Haut erkrankte. Eine andere Gelegenheit waren die Explosionen von Stapeln eigener „Gelbkreuz"-Munition infolge feindlichen Beschusses, wobei erhebliche Schwadenwirkung auftreten konnte.

Der 1. Fall betraf einen 21jährigen Soldaten, der am 25. IX. 1917 nachts durch einen Frühkrepierer eine Vergiftung erlitt; H. schlief in der Nähe des Geschützes, ohne Gas zu riechen; nach 4 Stunden beim Erwachen Brechreiz und Brennen in den Augen; danach Erbrechen, Schwindel, Kopfschmerz, Hustenreiz; am nächsten Tage Lichtscheu, Rötung der Bindehäute, des Rachens, der Gaumenbögen; Dyspnöe, Rasseln, Giemen, schleimig-schaumiger Auswurf. Temperatur 40,1°. Dämpfung rechts hinten.

Am 2. Tage Temperatur 39 bis 40°, Cyanose, Puls 120, Unruhe.

Am 3. Tage Cyanose, Somnolenz; motorische Unruhe; 38,5°.

Am 4. Tage Tod unter zunehmender Dyspnöe und Pulsbeschleunigung.

Abb. 1. Lose haftende Pseudomembran in der Trachea; Pseudomembran beim Schneiden abgelöst. A = Pseudomembran, B = Schleimhaut, Submucosa, C = Knorpel.

Sektionsbefund (Obducent Prof. Dietrich): Kräftiger, gut genährter Mann; ausgedehnte Totenflecken am Rücken; auf der Brust zwei von Epidermis entblößte Stellen von $4^1/_2 : 2$ cm, sowie an Hals und Gesicht mehrere kleinere stecknadelkopf- bis linsengroße Epidermisverluste und Schorfe. Am rechten Auge Borken, starke Gefäßfüllung der Bindehäute; eine kleine Blutung am oberen Hornhautrande; Hornhaut klar. Atmungsorgane: In den Nasengängen eitriger Schleim; Rachen mit flockig-eitrigen Massen ausgefüllt; an der hinteren Rachenwand bis in die Sinus piriformes feine, gelbe, festhaftende Beläge, die aus hanfkorn- bis linsengroßen, schuppigen und höckrigen Herden zusammenfließen. Kehlkopf von eitrigen Massen ausgefüllt; die Eingangsfalten gewulstet; der Rand des Kehldeckels rauh; Stimmritze fast ganz verschlossen, von einer Membran überspannt; vom Kehldeckel bis zur Gabelung ist die Luftröhre ausgekleidet von teils fest, teils lose haftenden Membranen (s. Abb. 1); die Schleimhaut darunter ist dunkelrot mit hellen roten Punkten (Blutungen); in den beiden Hauptbronchen wird die Membran zu einem röhrenförmigen Ausguß; in den Bronchialästen beider Lungen wechseln Abschnitte mit zusammenhängenden Ausgüssen und solchen

mit dickflüssigem Eiter; alle feineren Äste sind erweitert; die Schleimhaut überall dunkelblaurot. Die vorderen Teile der Lungen sind großblasig; die hinteren Teile sind stark bluthaltig; im linken Unterlappen bis erbsengroße, graurote Herde, die vielfach zusammenfließen; im rechten Mittellappen fließen die Herde zu größeren Verdichtungen fast des ganzen Lappens zusammen; der Pleuraüberzug ist über dem linken Unter- und rechten Mittellappen zart getrübt mit einzelnen kleinen Blutungen. Herz: an der rechten Kante, entlang den Gefäßen, einige kleine Blutungen; Blut blaurot, teils flüssig, teils Cruor und Speckhaut rechts. Herzmuskulatur dunkelrot; Klappen zart. Milz weich, vorquellende Pulpa. Nebennieren sehr blutreich. Nieren: Pyramiden blutreich, Rinde grau, rotstreifig. Leber: starker Blutgehalt, Zeichnung verwaschen. Magenschleimhaut mit starker Blutfüllung und einigen Blutungen. Gehirn: weiche Haut blutreich; auf dem Durchschnitt ist die ganze weiße Masse von punktförmigen Blutungen in unübersehbarer Menge durchsetzt. Kleinhirn frei von Blutungen.

Mikroskopische Befunde: Lunge: hämorrhagisch-eitrige Bronchitis, konfluierende hämorrhagische Bronchopneumonie, subpleurale Blutungen; Blut in den Lymphräumen besonders nahe der Pleura. In anderen Schnittreihen findet sich ein fibrinös-leukocytäres Exsudat, daneben Ödem.

Tracheale Lymphdrüse: in den Lymphräumen, besonders in den Randsinus, zahlreiche rote Blutkörperchen, teils frei, teils in Endothelzellen eingeschlossen.

Speicheldrüse: ausgedehnte Kapselblutungen, Stase in kleinen Venen.

Herz: starke Hyperämie, subendokardiale Blutungen, feines braunes Pigment an den Kernpolen der Muskelfasern.

Leber: starke Hyperämie; ausgedehnte, zarte Hämosiderose der Sternzellen; auch fein verteiltes Hämosiderin innerhalb der Leberzellen; geringe Verfettung (zentral).

Niere: starke Hyperämie, Quellung der Epithelien der Kanälchen, der Kapselepithelien, Eiweiß und rote Blutkörperchen in den Kapselräumen und in Kanälchen.

Milz: Hämosiderose der Pulpa.

Hirn: um erweiterte Gefäße der weißen Substanz massenhaft rote Blutkörperchen innerhalb der Gefäßscheiden.

Haut: durch demarkierende Eiterung sich abstoßende nekrotische Schichten des Stratum papillare des Coriums; darunter Blutungen; in einzelnen kleinen Gefäßen des Coriums Stase.

Diagnose: croupöse Entzündung des Rachens, des Kehlkopfes, der Luftröhre und der größeren Bronchen; eitrige Bronchitis und Bronchiolitis mit Ektasie; ausgedehnte confluierende, stark hämorrhagische Bronchopneumonien; großblasiges Emphysem der vorderen Lungenteile; Blutresorption in trachealen Lymphdrüsen; Blutungen im Hirn (Purpura cerebri), in der Luftröhre, unter der Pleura, unter dem Epikard und Endokard, in der Speicheldrüse, in den Nierenkanälchen; pericorneale Blutung. Hämosiderose der Milzpulpa und der Leber.

Der 2. Fall von Vergiftung durch eigenes Ds. betraf einen 28 jährigen Mann, welchem im Füllbetriebe beim Schließen einer „Gelbkreuz"granate Flüssigkeit auf die Kleider geraten war; dabei waren außer den Händen vor allem die Innenflächen der Oberschenkel und die Geschlechtsorgane gefährdet, weil die Geschosse bei der Arbeit zwischen den Oberschenkeln gehalten wurden.

Krankengeschichte: Am 20. VI. 1918 früh Vergiftung; am Abend desselben Tages wegen Heiserkeit, Conjunctivitis ins Lazarett; Verbrennungserscheinungen an den Innenflächen der Oberschenkel, an den äußeren Geschlechtsteilen, am Kreuzbein, am Unterleib. Am 28. VI. (nach 8 Tagen) Lungenentzündung.

Am 4. VII. Tod (nach 14 Tagen).

Sektionsbefund: großer Mann in hochgradigstem Abmagerungszustande; Leistengegend, Innenflächen der Oberschenkel, Haut des Gesäßes, des Kreuzbeins, des ganzen Bauches bläulich-braun pigmentiert; die Haut des Penis, Scrotums geschwollen, dunkelrot nässend, größtenteils fehlt die Epidermis; über dem Kreuzbein zwei etwa fünfmarkstückgroße, rundliche, bis auf den Knochen reichende Defekte von mißfarbig grünlichem Grunde. Zungengrund bläulichrot, desgleichen die Rachenschleimhaut, auf der kleine festhaftende, mißfarbige Beschläge sitzen; auf der dunkelroten Kehlkopf- und Luftröhrenschleimhaut graue Flecken und zusammenhängende lose Streifen; auf den Schleimhäuten im übrigen dicke eitrige Massen. Die linke Lunge ist an zahlreichen Stellen strangförmig mit der Brustwand verwachsen; unter der Pleura hinten und besonders unten rote Flecken und Punkte. Unterlappen blaurot, in demselben fühlt man zahlreiche derbe bis kirschgroße Höcker, desgleichen hinten im Oberlappen; auf der Schnittfläche sind die derben Herde meist schwarzrot; in allen Bronchen liegt auf der dunkelroten Schleimhaut Eiter; Unter- und Mittellappen der rechten Lunge höckrig derb, im übrigen wie links; Herz schlaff; rechter Vorhof enthält gemischtes Gerinsel; die rechte Kammer desgleichen; Innenhaut, Klappen zart, rötlich verfärbt. Linkes Herz weit mit schwarzem, flüssigem Blut und Cruor gefüllt, sonst wie rechts; Muskulatur braun. Aorta und Kranzarterien haben in der Innenhaut gelbe Fleckchen; das Netz fast fettlos. Milz bläulich, weich, Kapsel gerunzelt; Schnittfläche fast glatt, braunrot. Die Nierenkapsel fast ganz fettlos; die Oberfläche der Nieren glatt, dunkelrot; Konsistenz schlaff; in der grauroten Rinde dunkelrote Streifen; Nierenbeckenschleimhaut gerötet und rotgefleckt. Magenschleimhaut schiefrig graugefleckt; Venennetze bräunlich durchscheinend; an der großen Kurvatur rote Flecken; Duodenum dunkelrot gefleckt. Im Dünndarm sind die Peyerschen Haufen, im Dickdarm die Einzelknötchen pigmentiert; im übrigen ist die ganze Darmschleimhaut blutreich. Hirn: Venen der Pia strotzend gefüllt; in der Hirnmasse starke Füllung der Gefäße und zahlreiche punktförmige Blutungen in der weißen Masse.

Mikroskopische Befunde: Lunge: stärkste Hyperämie, Bronchen mit Leukocyten vollgestopft; in der Umgebung von Bronchen sind Alveolengruppen mit fibrinös-zelligem Exsudat gefüllt; die meisten Alveolen enthalten Leukocyten und herdförmig rote Blutkörperchen. Herz starke Füllung aller Capillaren, Muskelfasern enthalten braunes Pigment und feine Fetttröpfchen. Milz, starke Hämosiderose der Pulpa. Nieren: stärkste Füllung der Gefäße in Mark und Rinde; Eiweiß in allen Kanälchen. Epithelien der gewundenen Kanälchen gequollen. Leber: sehr starke Hyperämie; Hämosiderose in Sternzellen und Leberzellen. Hirn: stärkste Hyperämie, zahlreiche umfangreiche Blutaustritte. Haut des Oberschenkels: Epitheldefekte und oberflächliche Nekrose des Papillarkörpers; unter den Nekrosebezirken Stase in den außerordentlich weiten Capillaren; außerhalb der Nekrosebezirke, wo die Oberhaut intakt erscheint, noch starke Erweiterung der Capillaren, auch mit Blutungen in den Papillen. Leistendrüse: Sinus weit mit geronnenen Massen gefüllt.

Diagnose: Pseudomembranöse Rachen-, Kehlkopf- und Luftröhrenentzündung; eitrige Bronchitis, mit Erweiterung der Bronchen; hämorrhagische confluierende Bronchopneumonien, Blutungen in der weißen Hirnmasse; Epidermisdefekte an der Haut der äußeren Geschlechtsteile; Pigmentierung der Haut des Gesäßes, der Leistengegend, des Kreuzbeins, Braunes Herz, Hämosiderose der Leber und Milz; starke Hyperämie der Lungen, Leber, Nieren, des Hirns. Blutungen in Magen-Nierenbeckenschleimhaut und unter der Pleura; Pigmentierung der lymphatischen Apparate des Dünn- und Dickdarms. Decubitus, hochgradige Abmagerung.

Der 3. Fall von Vergiftung durch eigenes Ds. betraf einen 19jährigen Soldaten W., der nach 40tägigem Krankenlager gestorben war. Prof. Dietrich hatte, wie auch vom 1. Fall, Krankengeschichte und Organstücke zur Verfügung gestellt.

Krankengeschichte: 21. VIII. 1917. Vergiftung durch Explosion eines Stapels eigener Gelbkreuzmunition; nach 2 Stunden Erbrechen, Augenbrennen, Kopfschmerz.

22. VIII. Verbrennung der Haut 1. und 2. Grades; Schwellung des Hodensackes Conjunctivitis, Katarrh der Lungen, Temperatur 38,2°.

29. VIII. heisere Stimme, schleimiger Auswurf, Temperatur 39°.

2. IX. Durchfälle.

6. IX. zunehmende Heilung der Hautveränderungen.

11. IX. Durchfälle weiter.

17. IX. Durchfälle, Leibschmerzen, Abmagerung, Haut schwärzlich abschilfernd.

27. IX. Zunehmende Verschlechterung und Abmagerung, noch Heiserkeit, Husten, Durchfälle, kein Fieber.

30. IX. Tod.

Sektionsbefund: hochgradigste Abmagerung; Haut des Gesichtes gelbbräunlich, des ganzen Rumpfes und der Beine graubraun, bronzefarbig gefleckt und abschilfernd; dazwischen hellere Teile. Am Kreuzbein ein oberflächlicher Decubitus; am Penis und Scrotum Haut nässend und mit eitrigen Borken bedeckt; Fettgewebe fast ganz geschwunden. Hornhäute klar. Hintere Rachenwand dunkelrot und schwärzlich gefleckt mit schuppigen Belägen, auch auf der Hinterfläche des Gaumensegels feine Beläge. Kehldeckel kahnförmig eingezogen, verdickt, mit rauhem, rötlich geflecktem Rande und Fibrinbelägen. Im Kehlkopf mit Eiter bedeckte große Membranen; die Schleimhaut darunter dunkelrot und schwärzlich gefleckt. In der Luftröhre ist die Schleimhaut uneben, mit feinen rötlichen Höckern, aber nur wenigen festsitzenden schuppigen Belägen. Lungen beiderseits mit der Brustwand bindegewebig verwachsen; die vorderen Ränder stark gebläht, abgerundet, mit stecknadelkopfgroßen Luftbläschen; auf der Pleura fibrinöse Beläge; vereinzelte Blutungen unter der Pleura; beide Lungen in den hinteren Teilen luftarm, blaurot; auf der Schnittfläche der linken Lunge hinten graurote zusammenfließende Verdichtungsherde, zum Teil schwärzlich. Rechte Lunge: im Oberlappen graurote Verdichtungsherde; im Unterlappen fließen die Verdichtungsherde zu einer körnigen Schnittfläche zusammen, deren Dichte nach hinten und unten zunimmt, das dazwischenliegende Gewebe gelatinös. Viele Bronchialäste mit Fibrinausgüssen gefüllt. Im rechten Hauptbronchus röhrenförmige Membranen, die mit Eiter bedeckt sind; in größeren Ästen fetzige Membranen, in den feineren Ästen, die stark klaffen, besonders hinten, dicker Eiter. Herz: rechts Speckgerinnsel, links kontrahiert; Klappen zart, Muskulatur braunrot; Milzgewebe fest, Lymphknötchen undeutlich. Nieren blutreich, Zeichnung undeutlich; Blasenschleimhaut unverändert. Schleimhaut des Mastdarms verdickt, dunkelrot, grau und feinhöckrig, zum Teil flächenhaft festhaftende Beläge; zwischen den Falten ein feiner, grauer Belag. Gehirn: weiche Haut blutreich, Hirnmasse blutreich, feucht.

Mikroskopische Befunde: Haut: Verlust der Hornschicht; im Stratum papillare des Coriums Blutungen. Blutungen im subcutanen Fettgewebe und stellenweise Nekrosen; andere Stellen mit reichlichen Pigment in der Keimschicht, Hyperämie und erhaltenem Epithel.

Lunge: Eitrige Bronchitis; in zahlreichen Bronchen beginnende Organisation des Exsudats; starke Hyperämie und Hämosiderinablagerung in der Wand der Bronchen; produktive Entzündung in den um Bronchen gelegenen

Alveolen; alle Übergänge von zellarmen Ödem zu hämorrhagischen Bronchopneumonien; Fett und Hämosiderin in Alveolarepithelien. Herz, braunes Pigment um die Kernpole. Leber: starke Hyperämie, Hämosiderose der Sternzellen. Milz, Hämosiderose der Pulpa. Niere starke Hyperämie, Quellung der Epithelien der Kapseln der Nierenkörperchen und der Harnkanälchen; Eiweiß in den Kanälchen. Dickdarm: fibrinös-eitrige Membranen, unter denen das Epithel geschwunden ist, Stase in der Schleimhaut. Hirn: umfangreiche Blutungen in der weißen Substanz.

Die Diagnose, die durch die mikroskopischen Befunde ergänzt wurde, lautet demnach: Pseudomembranöse Entzündung des Rachens, Kehlkopfes, der Luftröhre und größeren Bronchen; eitrige Bronchitis der kleineren Äste mit diffuser Ektasie; stellenweise obliterierende Bronchitis und Bronchiolitis. Induration pneumonischer Herde und konfluierende, zum Teil hämorrhagische Bronchopneumonien, subpleurale Blutungen, großblasiges Emphysem der vorderen Lungenteile; Hämosiderose der Milz und Leber, Colitis pseudomembranacea, braunes Herz, starke Hyperämie der Nieren, der Leber, des Hirns mit Blutungen; schwerster Marasmus; umfangreiche Pigmentierungen der Haut; oberflächlicher Decubitus.

Wenn wir nach der Übersicht über die Befunde dieser 3 Fälle die ihnen zukommende Auffassung im Rahmen der Gesamtauffassung entwickeln, die Lubarsch nach den experimentellen Ergebnissen von der Wirkungsweise des Giftes gewonnen hat, so besteht auch hier für die menschlichen Fälle, um dies vorweg zu bemerken, das Wesen der Vergiftung in einer entzündlichen Exsudation; in den folgenden Erörterungen gehen wir wieder von den Veränderungen der vom Gift direkt getroffenen Organe aus, d. h. der Haut, der Augen, der Atmungsorgane, denen die resorptiven Giftwirkungen angeschlossen werden.

Über die durch das Ds. bewirkten Hautschädigungen, die beim Menschen eine wichtige Rolle spielen, hatten die angeführten Tierversuche keinen Aufschluß gegeben. Nach den im ganzen übereinstimmenden Befunden dieser 3 Fälle besteht nun nach Lubarsch die Wirkung des Giftes auf die Haut in entzündlicher Exsudation, die innerhalb weniger Stunden durch Abhebung der Hornschichten zur Blasenbildung führte; an dem nach Abstoßung der Blasendecke freigelegten Papillarkörper kennzeichnete sich die durch das Gift hervorgerufene Gewebsschädigung durch eine Nekrose der Oberfläche des Papillarkörpers; an der Grenze zwischen nekrotischer Papillarkörperschicht und dem lebenden Gewebe sammelten sich massenhaft Leukocyten, die nun in Form einer demarkierenden Eiterung die Abstoßung der nekrotischen Oberfläche bewirkten. In den tieferen Schichten, aus deren Gefäßen die Exsudation erfolgte, äußerte sich die Giftwirkung in Nekrosen und Blutungen; nach dem Befunde dieser Blutungen und der im 2. Falle beobachteten Stase in den stark erweiterten Hautgefäßen können wir hier von einer hämorrhagischen Entzündung sprechen, bei welcher die zur Entzündung führende Schädlichkeit die Blutgefäße in besonders hohem Maße alteriert. Die selbst bis in das subcutane Gewebe

wahrnehmbaren Schädigungen erklären uns die Hartnäckigkeit der Hautveränderungen, die in einem Falle noch nach 4 Wochen keine Neigung zur Heilung, besonders an den Geschlechtsteilen, zeigten, während andere Hautstellen bereits der Heilung nahe waren.

Wie an der Haut die wesentliche Veränderung in entzündlichen Exsudationen bestand, so äußerte sich, in Übereinstimmung mit den Ergebnissen der Tierversuche, die Giftwirkung auf die Schleimhäute der Atmungsorgane in entzündlichen Ausschwitzungen, die zur Bildung von Pseudomembranen auf der Schleimhaut des Rachens, des Kehlkopfes, der Luftröhre und der größeren Bronchen führten; je weiter die Entzündung in die tieferen Bronchen schritt, desto mehr trat an Stelle der fibrinösen Ausschwitzungen eine rein eitrige Entzündung, so daß die kleinen Bronchen unter dem Bilde einer eitrigen Bronchitis erkrankten, an die sich Bronchopneumonien mit Neigung zur Konfluenz der einzelnen Herde anschlossen. Entsprechend der Eigenart des Giftes, durch Gefäßwandschädigungen Blutungen hervorzurufen, wiesen die Bronchopneumonien meist einen hämorrhagischen Charakter auf, der auch aus den bei den Tierversuchen gemachten Beobachtungen der Lungenveränderungen hervorging.

An den Conjunctiven äußerte sich die Giftwirkung ebenfalls in Exsudationen, die rasch eitrige Beschaffenheit zeigten; im Anschluß an die entzündliche Hyperämie der Schleimhaut kam es durch toxische Gefäßwandschädigungen zu pericornealen Blutungen. Die Hornhäute waren in diesen Fällen nicht geschädigt.

Neben diesen direkten Schädigungen der Haut, der Atmungsorgane und der Augen wurden nach Resorption des Giftes Schädigungen anderer Organe und des Blutes hervorgerufen.

Von den übrigen Organveränderungen sind besonders wichtig die Schädigungen der Nieren und des Darms, derjenigen Organe, in denen der größte Teil des resorbierten Giftes ausgeschieden wurde. Durch die Ausscheidung des Giftes wurden in den Nieren die Epithelien der Kanälchen und der Kapseln der Glomeruli geschädigt. Die im 3. Falle etwa 10 Tage nach der Vergiftung mit anhaltenden Durchfällen einsetzende Darmerkrankung, die sich bei der Sektion als eine pseudomembranöse-ulceröse Dickdarmentzündung erwies, war auf die schwere Schädigung zurückzuführen, welche die Darmschleimhaut bei der Ausscheidung des Giftes erlitt; auch hier kam es, wie an den Schleimhäuten der Atemwege, zu einer entzündlichen Exsudation mit Bildung von Pseudomembranen, aus denen nach Abstoßung der nekrotischen Teile geschwürige Defekte entstanden. Die starke Hyperämie in den meisten Organen, wie Nieren, Herz, Leber, Magen, Gehirn, gehört zu sekundären Kreislaufstörungen, die als Folgen der durch das resorbierte Gift hervorgerufenen Beeinträchtigung der Herztätigkeit anzusehen sind. Neben

den Hyperämien kam es zu toxischen Blutungen in Hirn, Magen, Pankreas, Endokard, Epikard, Nierenbecken, unter der Pleura und anderen Orten.

Was die Schädigung des Blutes anlangt, so war am makroskopischen Befunde des Blutes keine Veränderung wahrzunehmen: das Blut war zum großen Teil als Cruor geronnen, nur im rechten Vorhof fand sich mehr Speckgerinnsel. Während des Lebens vorgenommene Untersuchungen über die Zusammensetzung des Blutes, aus denen auf etwaige Giftwirkungen geschlossen werden konnte, ergaben keine eindeutigen Befunde; dagegen lieferte das Sektionsmaterial, wie aus der in allen 3 Fällen in Milz und Leber gefundenen Hämosiderose hervorgeht, wichtige Anhaltspunkte dafür, daß tatsächlich eine Schädigung des Blutes stattgefunden hatte, auf die Lubarsch zuerst hingewiesen hat, und die nach seiner Auffassung eine Folge des verstärkten Zerfalls der durch das resorbierte Gift geschädigten Blutkörperchen ist; findet nämlich in verstärktem Maße eine Schädigung der roten Blutkörperchen innerhalb der Gefäße statt, wie das bei allen mit Erythrocytenzerfall einhergehenden Erkrankungen, z. B. der perniciösen Anämie, der Fall ist, so kommt es in Leber und Milz zu ausgedehnten Blut-Eisenpigmentablagerungen, während in diesen Organen aus den im gesunden Blute in gewissen normalen Mengen sich ständig abnutzenden Erythrocyten das Hämoglobin immer wieder an das Blut zurückgegeben und nutzbar gemacht wird, so daß kein Hämosiderin gebildet wird. Die in den vorliegenden Fällen beobachtete, mit der Dauer der Erkrankung zunehmende Hämosiderose in Leber und Milz ist demnach auf einen durch das resorbierte Gift hervorgerufenen zunehmend starken intravasculären Zerfall von roten Blutkörperchen zurückzuführen.

Von besonderem Interesse ist der 3. Fall, bei welchem sich im Laufe des 40 Tage dauernden Krankenlagers durch Organisation des in Bronchen sowie in den umgebenden Alveolen liegengebliebenen Exsudates stellenweise eine bindegewebige Obliteration von Bronchen und Bronchiolen sowie Induration pneumonischer Herde ausbildete. Diese chronischen, produktiven Veränderungen lassen sich zwanglos aus den akuten und mehr subakuten Lungenveränderungen der beiden vorhergehenden Fälle ableiten, bei welchen im Laufe der 5 bzw. 14 Tage dauernden Krankheit das pneumonische und bronchiale Exsudat nicht genügend fortgeschafft wurde, so daß im weiteren Krankheitsverlaufe, in diesem Falle nach 40 Tagen, die erwähnten chronischen mit Bindegewebswucherung einhergehenden Veränderungen in Alveolen und Bronchen Platz griffen. Sowohl das zellige Exsudat der Bronchen und Alveolen der beiden ersten Fälle, als auch die bindegewebige Umwandlung des Exsudats, die im 3. Falle zu bindegewebigem Verschluß von Bronchialästen und Alveolengruppen geführt hatte, verursachten

infolge der starken Einschränkung der Atmungsfläche erhebliche Störung der Atmung, auf die das großblasige Emphysem der unversehrten vorderen Lungenteile zurückzuführen ist.

2. Gruppe. Wirkung des feindlichen Dichloräthylsulfids.

Nachdem wir in den vorhergehenden 3 Fällen die Wirkung des eigenen Ds.-Kampfstoffes beim Menschen unter Berücksichtigung der beim Versuchstier gewonnenen Erfahrungen besprochen haben, gehen wir zur Mitteilung von Fällen über, von denen es feststeht, daß die tödliche Vergiftung durch feindlichen Ds.-Kampfstoff erfolgt war. Diesen Ausführungen liegt eine Anzahl von Auszügen aus Sektionsprotokollen und Krankenblättern zugrunde, deren Inhalt dazu dienen soll, die Befunde mit den durch eigenes Kampfgas hervorgerufenen Veränderungen zu vergleichen; in einigen Fällen, in denen Sektionsmaterial zur Verfügung gestellt war, sind die Befunde durch mikroskopische Untersuchungen ergänzt worden; soweit es sich um Befunde handelt, die bereits beim eigenen Kampfstoff besprochen sind, werden wir uns kurz fassen können und nur die dem feindlichen Kampfstoff eigentümlichen Befunde ausführlicher erörtern.

Wir geben nun eine Übersicht über die Befunde der einzelnen Fälle, deren Reihenfolge durch die Zahl der Krankheitstage bestimmt wurde und beginnen mit den Fällen mit kürzester Krankheitsdauer:

1. Fall, Tod nach 2 Tagen. Soldat K., 20 Jahre alt; am 1. VIII. 1918 Ds. eingeatmet; am 2. VIII. starke Atemnot. 3. VIII. früh, Tod.

Sektionsbefund (Obduzent Prof. Beitzke): schwere „diphtherische" (pseudomembranöse) Entzündung der gesamten Atemwege von der Nase abwärts, besonders pseudomembranöse Tracheitis, — Bronchitis; eitrige Bronchitis und Bronchiolitis mit Verstopfung großer und kleiner Äste durch zelliges, zum Teil zellig-fibrinöses Exsudat; diffuse Bronchektasien, hämorrhagische Bronchopneumonien, starkes interstitielles und alveolares Emphysem, fibrinös-eitrige Pleuritis; Blutungen in der Trachea; Hautverbrennungen an den Geschlechtsteilen, eitrige Conjunctivitis, starke Hyperämie, besonders der Nieren.

Mikroskopisch fand sich in den Nieren außer sehr starker Gefäßfüllung Quellung der Epithelien der gewundenen Kanälchen und der Kapselepithelien der Nierenkörperchen; in den Kapselräumen und in den Kanälchen Eiweiß, in den Sammelröhrchen Kalkkonkremente; in den Nebennieren fanden sich Blutungen unter der Kapsel, im übrigen starke Hyperämie.

2. Fall, Tod nach 2 Tagen. Kanonier P. am 2. IX. 1918 Ds.-vergiftung; 4. IX. Tod. Auszug aus dem Sektionsbefund (Obduzent Prof. Dietrich):

Blasenbildung der Gesichtshaut; pseudomembranöse Tracheitis, Glottisödem, teils pseudomembranöse, teils eitrige Bronchitis; eitrige Bronchiolitis; starke Erweiterung der Bronchen bis in feinste Verzweigungen; zahlreiche hämorrhagische Bronchopneumonien in den Unterlappen mit beginnender eitriger Einschmelzung; starkes alveoläres Emphysem; fibrinöse Pleuritis der ganzen linken Lunge und über dem rechten Unterlappen; subpleurale Blutungen; Lungenhilus- und Bifurkationslymphdrüsen stark geschwollen, weich, wäßrig. Im Vorhof des rechten Herzens reichlich Speckhautgerinnsel; im linken Herzen rotes Gerinnsel

und flüssiges Blut mit wenig Speckgerinnsel. Starke Hyperämie der Nieren; Blutungen in der Magen- und Duodenalschleimhaut.

3. Fall, Tod nach 3 Tagen. Schütze K., 19 Jahre alt; am 1. VIII. 1918 Ds.-vergiftung, starke Bronchitis, Heiserkeit; 4. VIII. Tod.

Sektionsbefund (durch mikroskopische Untersuchungen ergänzt), Obduzent. Prof. Beitzke. Ausgedehnte Hautverbrennungen, besonders an den äußeren Geschlechtsteilen, eitrige Bindehautentzündung; heftige pseudomembranöse Entzündung der gesamten Atemwege, besonders des Kehlkopfes, der Luftröhre und größeren Bronchen; eitrige Bronchitis und Bronchiolitis, hämorrhagische Bronchopneumonien; alveoläres und interstitielles Emphysem, Magen- und Dickdarmkatarrh, Trübung der Nieren.

Mikroskopisch fand sich in den Nieren Quellung der Epithelien der gewundenen Kanälchen und Eiweiß wie in Fall 1. In der Nebenniere Rindenblutungen.

4. Fall, Tod nach 4 Tagen. 39jähriger Unteroffizier R., am 3. VI. 1918 in einer mit Ds. beschossenen Höhle Gas eingeatmet; bald Augenschmerzen, Atembeschwerden, Husten, Hautverbrennung am Gesicht, Halse, Armen, Beinen, Geschlechtsteilen; 7. VI. Tod.

Sektionsbefund (Obduzent Prof. Dietrich): Ausgedehnte Hautverbrennungen, eitrige Conjunctivitis; pseudomembranöse Entzündung der Luftwege, besonders in Kehlkopf, Luftröhre und Bronchen; zahlreiche konfluierende, zum Teil hämorrhagische Bronchopneumonien; interstitielles und alveoläres Emphysem. Im linken Herzen Cruor und Speckhautgerinnsel; in der Haut fanden sich diffuse Blutaustritte im Papillarkörper und Erweiterung der Gefäße.

5. Fall, Tod nach $4^1/_2$ Tagen. 22jähriger Unteroffizier F., in der Nacht vom 26./27. VIII. 1918 Ds.-Vergiftung durch Gasbeschuß; nach 10 Stunden starke Atemnot, Heiserkeit, Conjunctivitis; am 30. VIII. Tod unter zunehmenden Lungenerscheinungen.

Sektionsbefund (Obduzent Prof. Beitzke); durch eigene mikroskopische Untersuchungen ergänzt: Hautverbrennungen, Conjunctivitis; schwere, zum Teil pseudomembranöse Entzündungen der gesamten Atemwege; pseudomembranöse Rhinitis-Bronchitis und eitrige Bronchitis und Bronchiolitis; stellenweise fast bis auf den Knorpel reichende Nekrosen der Bronchialwand mit ausgedehnten Blutungen in der Wand einzelner Bronchen; hämorrhagische Bronchopneumonien, fibrinös-eitrige Pleuritis.

Mikroskopisch: Hämosiderose der Milzpulpa; in den Nieren neben starker Hyperämie Nekrose der Epithelzellen in Gruppen von gewundenen Kanälchen und auch in aufsteigenden Schleifenschenkeln; im übrigen Eiweiß in Kanälchen und Quellung der Epithelien der gewundenen Kanälchen.

6. Fall, Tod nach 8 Tagen. 30jähriger Wehrmann J.; 30. X. 1918 Ds. eingeatmet, am 1. XI. 1918 Erythem und Blasenbildung der Haut fast des ganzen Körpers (auch Gesicht und Ohr), sehr starke eitrige Conjunctivitis, Husten, Auswurf, aphonisch: 6. XI. der ganze Körper (Kopf, Rumpf und Gliedmaßen) mit Blasen bedeckt; Gesicht blaurot, Puls 116, Temperatur 40°. 7. XI. Tod.

Sektionsbefund: Fast am ganzen Körper Blasen, deren Decke zum Teil abgestoßen ist, Conjunctivitis mit zahlreichen pericornealen Blutungen. Konfluierende Bronchopneumonien in beiden Lungen. Rechter Vorhof und Kammer flüssiges dunkelrotes Blut.

Dieser Fall, der über die Befunde an den Atmungsorganen keine genügende Auskunft gab, war für die Frage nach dem Umfange der Hautveränderungen, auch hinsichtlich des Blutbefundes im Herzen, von Wichtigkeit.

7. Fall, Tod nach 8 Tagen. Soldat W., die Nacht vom 2./3. VI. 1918 in einer mit Ds. beschossenen Höhle zugebracht; Laryngitis, Bronchitis. 10. VI. Tod.

Sektionsbefund (Obduzent Prof. v. Gierke): Hautverätzungen; fibrinöse Auflagerungen auf Gaumen- und Rachenschleimhaut, Ödem des Kehlkopfes, fibrinös-eitrige Bronchitis und Bronchiolitis, Bronchiektasien, Bronchopneumonien, fibrinöse Pleuritis beiderseits.

Mikroskopische Befunde: eitrige Bronchiolitis, eitrige Bronchitis mit Perichondritis und teilweiser Zerstörung der Wand größerer Bronchen Blutungen in der Wand größerer Bronchen, beginnende Organisation des pneumonischen Exsudats in der Umgebung der Bronchen.

Penishaut: oberflächliche Nekrosen, leukocytäre Schorfe.

8. Fall, Tod nach 13 Tagen. 25jähriger Gefr. G. In der Nacht vom 26./27. VIII. 1918 Ds.-Beschuß. 28. VIII. Conjunctivitis, Heiserkeit, Atemnot, Kopfschmerzen; ständig Fieber.

7. IX. hochgradige Atemnot, Herzschwäche. 8. IX. Tod.

Sektionsbefund (Obduzent Prof. Beitzke), durch eigene mikroskopische Untersuchungen ergänzt: Hautverbrennungen, besonders an den Geschlechtsteilen; heftige pseudomembranöse Entzündung der gesamten Luftwege, Bronchopneumonien, vesiculäres Emphysem, Trübung der Nieren, Abmagerung.

Mikroskopische Befunde: eitrige Bronchitis und Bronchiolitis, stellenweise mit Zerstörung der Bronchialwände. In den Nieren sehr starke Hyperämie, Epithelnekrosen in den gewundenen Kanälchen, Eiweiß in Kanälchen, Quellung der Epithelien. Leber Stauung.

9. Fall, Tod nach 17 Tagen. Soldat Sch. Die Nacht vom 2./3. VI. 1918 in einer mit Ds. beschossenen Höhle zugebracht; sofort Brechanfälle.

Klinische Diagnose: Conjunctivitis, Laryngitis, Tracheitis, Bronchopneumonie rechts; doppelseitige, besonders rechtsseitige Pleuritis, Hautverätzung.

Sektionsbefund (Obduzent Prof. v. Gierke): Hautverätzungen am Halse und den Geschlechtsteilen, pseudomembranöse Entzündung der Rachen-, Kehlkopf-, Trachealschleimhaut, diffuse Bronchiektasien, Bronchopneumonien, zum Teil hämorrhagischer Natur, Pleuritis serofibrinosa beiderseits mit großem Erguß rechts (2 Liter), Kompression des rechten Mittel- und Unterlappens; Perikarditis serofibrinosa, Schwellung der mediastinalen und bronchialen Lymphdrüsen.

Mikroskopische Befunde: eitrige Bronchiolitis stellenweise mit stärkerer Wandzerstörung, in der Umgebung peribronchiale Entzündung und beginnende Organisation des pneumonischen Exsudats.

10. Fall, Tod nach 19 Tagen. Soldat W., wie im vorhergehendem Fall die Nacht vom 2./3. VI. 1918 in einer mit Ds. beschossenen Höhle zugebracht; sofort Erbrechen, dann Conjunctivitis, Heiserkeit, Kopfschmerzen, Bronchitis, Hautverätzung.

Sektionsbefund (Obduzent Prof. v. Gierke): Fibrinöse Tracheitis und Bronchitis, diffuse Bronchiektasien, eitrige Bronchiolitis und Bronchiolo nekrosen, konfluierende Bronchopneumonien zum Teil mit Organisation; Emphysem der vorderen Lungenteile, fibrinöse Pleuritis, subpleurale Blutungen.

Über den Lungenbefund berichtet Prof. v. Gierke folgendes: „Die Lungen sind durchsetzt mit erbsengroßen Herden (Bronchopneumonien), die vielfach deutlich um eitergefüllte Bronchiallumina angeordnet sind; die Bronchen sind erweitert und lassen sich bis an die Pleura bequem mit der Schere aufschneiden; besonders nach den hinteren Abschnitten zu sind sie zum Teil bis bleistiftdick erweitert, zeigen eine samtartige dunkelrote Auskleidung mit einem weißlichgelblichen, bröckligen Inhalt. An einzelnen Stellen sind kleine Höhlenbildungen ohne erkennbare Wandauskleidung vorhanden. Die Umgebung der erweiterten Bronchen ist verhärtet . . ."

11. Fall, Tod nach 22 Tagen. 19jähriger Gefr. H. Am 1. VIII. 1918 Ds.-Beschuß. Am 4. VIII. ausgedehnte Hautverbrennung und Conjunctivitis, Heiserkeit, Kopfschmerzen, Fieber, Atemnot. 23. VIII. Tod. Obduzent Prof. Beitzke.

Sektionsbefund, durch mikroskopische Untersuchungen ergänzt: Schwere Hautverätzungen, Conjunctivitis, pseudomembranöse Entzündung der Rachenschleimhaut, eitrige Bronchitis, mit Nekrosen in der Wand einzelner Bronchen. Bronchopneumonien mit Induration pneumonischer Herde, Lungenödem, fibrinöse Pleuritis. Starke Hämosiderose der Milz, Trübung der Nieren, starke Abmagerung. In den Nieren fand sich mikroskpisch starke Hyperämie, Epithelnekrose, Eiweiß in zahlreichen Kanälchen, hyaline Cylinder, Kalkkonkremente in Sammelröhren.

12. Fall, Tod nach 25 Tagen. Gefr. W. hatte die Nacht vom 2./3. VI. 1918 in einer mit Ds. beschossenen Höhle zugebracht; anfangs Erythem der Gesichtshaut, der Gesäßgegend und Innenfläche der Oberschenkel, Verätzung der Haut der Geschlechtsteile, Heiserkeit; dauernd somnolent.

Abb. 2. Völlige Zerstörung der Wand eines Bronchus; die Wände der Höhle nekrotisch; im Innern der Höhle nekrotische Massen, zum größten Teil ausgefallen; in der Umgebung die Alveolen mit organisiertem Exsudat gefüllt.

Klinischer Befund: Laryngitis, Bronchitis, Bronchopneumonien, starke Drüsenschwellung.

Sektionsbefund (Obduzent Prof. v. Gierke): Ulceröse Laryngitis, nekrotisierende Bronchitis, Bronchiektasien, Bronchopneumonien, fibrinöse Pleuritis.

„... Mikroskopisch zeigten die Lungen eitrige Bronchiolitis mit starker Wandzerstörung, manchmal auf die Umgebung übergreifend; Organisation des Exsudats der zum Teil hämorrhagisch-pneumonischen Herdchen. Noch stärker waren die Veränderungen in den Lungenabschnitten mit den stark erweiterten Bronchen; hier waren die Bronchialwände vielfach völlig zerstört, wie die Färbung der elastischen Fasern ergab; die Höhlen waren von einer nekrotischen Zone umgeben. Im Innern der Höhlen lagen nekrotische, mit Zellen und Bakterien untermischte Massen. In der Umgebung zeigte das Lungengewebe teils komprimierte, teils mit organisiertem Exsudat gefüllte Alveolen; die Alveolen waren vielfach den Hohlräumen parallel plattgedrückt; das ganze Gewebe zellig infiltriert ..." Siehe Abb. 2.

13. Fall, Tod nach 26 Tagen. 21jähriger Musketier Fr. In der Nacht vom 30./31. VII. 1918 Ds. eingeatmet. 1. VIII. Conjunctivitis, Heiserkeit, Kopfschmerzen, ausgedehnte Verätzung der Haut, besonders der Geschlechtsteile, Husten, Atemnot, Fieber. Dauernd übelriechender Auswurf. Tod am 25. VIII. 1918.

Sektionsbefund (Obduzent Prof. Beitzke): ausgedehnte Verschwärung am Penis, ausgedehnte Bräunung der übrigen Haut. Schwere eitrige Bronchopneumonien mit brandigen Erweichungshöhlen im linken Unterlappen. Alveoläres Emphysem, Lungenödem, fibrinös-eitrige Pleuritis; pleuritische Ver-

wachsungen, beiderseits; hochgradige Abmagerung. Hämosiderose der Milz und Leber; Herz braunes Pigment.

14. Fall, Tod nach 30 Tagen. 19jähriger Füs. B. Am 30. VII. 1918 Ds.-Beschießung. Ausgedehnte Hautverbrennung, Conjunctivitis, Lungenerscheinungen; Fieber, dauernd Husten, Auswurf.

Sektionsbefund (Obduzent Prof. Beitzke), durch mikroskopische Untersuchung ergänzt: Ausgedehnte Braunfärbung der Haut; schwere chronische eitrige Entzündung der gesamten Atemwege bis in die feinsten Bronchen. Bronchopneumonien mit eitriger Einschmelzung rechts; alveoläres Emphysem, Brustfellverwachsungen, Trübung der Nieren, starke Schwellung der Lymphdrüsen der Bronchen, hochgradige Abmagerung.

Mikroskopische Befunde: In der Luftröhre Nekrosen, Geschwüre und Pseudomembranen; überall verstreut im Bindegewebe Hämosiderinablagerungen (Reste von Blutungen).

Lunge: Ein großer Bronchus durch Granulationsgewebe, das zum Teil bindegewebig geworden ist, verschlossen; in der zellig infiltrierten Wand zahlreiche erweiterte Blutgefäße. In anderen großen Bronchen war das Lumen durch Granulationsgewebe mehr oder weniger stenosiert; kleinere Bronchen, deren Wand stellenweise nekrotisch, waren mit Eiter völlig verstopft. In der Wand der stark entzündeten Bronchien, im Granulationsgewebe, im interstitiellen Gewebe Hämosiderinablagerungen.

Leber: starke Stauung, Hämosiderose der Sternzellen.

Milz: Hämosiderose der Pulpazellen; in der Herzmuskulatur braunes Pigment.

Wie aus der Zusammenstellung der 14 Fälle dieses Abschnittes hervorgeht, betraf die Wirkung des feindlicherseits verwendeten Dichloräthylsulfids, ebenso wie die des eigenen Kampfstoffes, die Haut, die Augen, die Atmungsorgane und nach Resorption die übrigen Organe. Alle diese Wirkungen wurden am häufigsten durch den nach der Detonation der Geschosse entstandenen Dampfschwaden, sowie durch die im Gelände verbleibenden Reste des Giftes hervorgerufen; in den vorliegenden Fällen hat es sich, wie beim Aufenthalt in verseuchten Höhlen und Unterständen, hauptsächlich um die Wirkung mehr oder minder dichter Ds.-Schwaden gehandelt, die einesteils an die Augen gelangten und eingeatmet wurden, andernteils in den Kleidern hängen blieben, so daß dann die Haut, die Augen und Atmungsorgane nebeneinander erkrankten.

Haut. Die Wirkung des feindlichen Kampfstoffes auf die Haut war sowohl nach der Stärke der Veränderungen, wie auch nach der Ausbreitung, sehr verschieden und bestand in den meisten Fällen, wie aus den Krankengeschichten hervorgeht, nach einem anfänglichen Erythem in der Bildung von Blasen, die wie bei einer Verbrennung 2. Grades prall mit klarer Flüssigkeit gefüllt, von verschiedener Größe und flächenhafter Ausdehnung waren. In allen Fällen, auch wenn nicht besonders erwähnt, war die für das Ds. besonders empfindliche Haut der Geschlechtsteile und deren Umgebung ergriffen, häufig auch Hals, Brust, Achselgegend, Oberschenkel, aber auch Gesicht und in einem

Falle auch Ohren; dagegen fanden sich keine Mitteilungen über Erkrankungen der inneren Handfläche, deren dicke Haut, obwohl sehr häufig der Ds.-Wirkung ausgesetzt, am wenigsten empfindlich für das Gift war. — Über leichtere Hautschädigungen, die nur zu Erythem führten, standen mikroskopische Untersuchungen nicht zur Verfügung. In den vorliegenden, von schweren Erkrankungen stammenden Fällen, bei denen es meist nach einem kurzen Erythemstadium zu ausgedehnten Blasenbildungen gekommen war, zeigte die mikroskopische Untersuchung ein meist zellfreies oder zellarmes Exsudat, welches die Epidermis von dem Corium abgehoben hatte, während im Grunde die nackten Papillen in die Exsudathöhle hineinragten. Die starke, sich bis zur Stase steigernde Hyperämie sowie das Ödem des Coriums und der Subcutis entsprach der bei schwerer Hautschädigung bereits im Laufe der ersten Stunden beobachteten blauvioletten Verfärbung und starken Schwellung der Hautstellen, in deren Mitte sich bald Blasen erhoben. Dieser Befund steht im Einklang mit der klinischen Beobachtung, daß der Blasenbildung eine entzündliche Schwellung vorausging. Die nach Verlust der Blasendecke und nach Abstoßung oberflächlicher Nekrosen entstandenen nässenden und geschwürigen Flächen blieben, besonders an den Genitalien, oft wochenlang bestehen, während die Schädigungen an anderen Hautstellen abgeheilt waren, wie das in einem unserer Fälle nach 26 Tagen beobachtet wurde, bei welchem an den Geschlechtsteilen noch Verschwärung bestand, während die übrige Haut unter Pigmentierung geheilt war. Die in vielen Fällen nicht bloß die Oberfläche des Papillarkörpers, sondern auch die tieferen Schichten der Cutis und bisweilen sogar die Subcutis treffenden Schädigungen, die auch nach der Fläche zu sich weiter ausbreiteten, beweisen die Eigenart des Giftes, in dessen Natur es liegt, torpide Schädigungen zu setzen; daher auch der schleppende, oft über Monate sich hinziehende Heilungsprozeß.

Die nach Ds.-Wirkung eintretenden Hautveränderungen hatten nach ihrem makroskopischen Aussehen zum Vergleich mit den Erscheinungen der Verbrennung der Haut geführt, so daß man dabei von Verbrennung 1., 2. und 3. Grades sprach, je nachdem es sich um Erythem, um Blasenbildung bzw. um Gewebsverschorfung handelte. Trotz der großen lokalen Ähnlichkeit beider Hautschädigungen bestehen doch wesentliche Unterschiede zwischen Verbrennung und Ds.-Wirkung in ihren allgemeinen Folgeerscheinungen. So sind bei der Verbrennung weitaus am wichtigsten die Allgemeinstörungen, da ausgedehntere Verbrennungen meist bereits wenige Stunden nach der Einwirkung zum Tode führen, so daß man im allgemeinen sagen kann, die Schwere der Verbrennung hängt ab von ihrer Ausdehnung auf der Körperoberfläche; demgegenüber spielten die von der Haut ausgehenden Allgemein-

störungen bei den Ds.-Blasenbildungen nur eine untergeordnete Rolle: während mehrfach in Fällen von Ds.-Vergiftung, bei welchen die Haut fast des ganzen Körpers mit Blasen bedeckt war, völlige Heilung beobachtet wurde, tritt bei der Verbrennung der Tod mit Sicherheit ein, wenn etwa die Hälfte der Körperoberfläche ergriffen ist. Auch unter dem hier angeführten Material fanden sich 2 Fälle, deren Körperoberfläche zum größten Teil mit Blasen bedeckt war, und deren Tod (nach 26 bzw. 30 Tagen) den Veränderungen der Atmungsorgane und übrigen Organe zuzuschreiben war, nicht aber den Hautveränderungen, da diese bereits gänzlich oder bis auf geringe Reste abgeheilt waren. Ein anderer Unterschied der Hautverbrennung gegenüber der Ds.-Wirkung liegt in der Ausbreitung der Veränderungen; während bei der Verbrennung sowohl das Erythem wie auch die Blasenbildung sich auf die Fläche beschränkt, auf welche die Hitze eingewirkt hat, bestand bei der Ds.-Erkrankung oft wochenlang die Neigung des Erythems und der Blasenbildung, sich über den ursprünglichen Umfang hinaus auszubreiten, so daß in der Umgebung der primär erkrankten Hautflächen wieder neue Rötung und Blasen entstanden. Ferner ist anzuführen, daß die bei Verbrennungen auftretenden hyalinen Pfröpfe in den Capillaren der betroffenen Hautteile sich in den bisher untersuchten, durch Ds. geschädigten Hautflächen nicht fanden. — Auch die Zusammensetzung des Exsudats der Ds.-Blasen scheint, wie Fibrinfärbungen in 2 Fällen ergaben, sich durch den größeren Fibringehalt von dem der Brandblasen zu unterscheiden; doch konnten Untersuchungen nach dieser Richtung hin nicht stattfinden, da Ds.-Material nicht mehr zur Verfügung stand.

Die den geschädigten Hautflächen nächstgelegenen Lymphdrüsen zeigten stets eine erhebliche Schwellung, so besonders die Lymphdrüsen bei den in fast allen Fällen gefundenen Schädigungen der Geschlechtsteile; die Frage, ob diese Schwellung auf einer Sekundärinfektion der Hautwunden beruhte, muß verneint werden, da Bakterien, wie Aschoff berichtet, in den Lymphknoten niemals gefunden wurden. Andererseits wurde die Schwellung der Lymphdrüsen auf Resorption des Giftes aus den geschädigten Hautstellen bezogen, so daß man von einer toxischen Reizung sprechen konnte; doch waren die Ansichten hierüber geteilt. Gehen wir aber von der Auffassung Lubarschs aus, nach welcher das Wesen der Ds.-Erkrankung wie an anderen Organen auch an der Haut in entzündlichen Exsudationen besteht, so liegt es nahe, die Schwellung der Lymphdrüsen auf Resorption eines Teils der in den betroffenen Hautteilen exsudierten Flüssigkeit zurückzuführen; mit dieser Erklärung stünden in Übereinstimmung auch die mikroskopischen Befunde der weichen, vergrößerten Lymphdrüsen, deren stark erweiterte Lymphräume große Mengen Flüssigkeit mit wenigen Zellen führten.

Augen: Bei den wohl in keinem Falle fehlenden Bindehautentzündungen, die bei heftigem Grade innerhalb der ersten Stunden, sonst erst im Laufe des nächsten Tages sich ausbildeten, sonderte die stark gerötete und geschwollene Schleimhaut meist reichlichen Eiter ab; dabei fanden sich häufig Blutungen in der Bindehaut der Lider und des Augapfels, meist pericorneal im Bereich der Lidspalte; auch Aschoff erwähnte derartige kleinere und größere Blutungen. Da die meisten Bindehautkatarrhe innerhalb 2 Wochen geheilt waren, waren Entzündungserscheinungen bei den nach 2 Wochen Sezierten meist nicht wahrnehmbar; schwere Bindehautkatarrhe waren im allgemeinen innerhalb 3 Wochen geschwunden; länger dauernde Katarrhe gehörten zu den Seltenheiten, unter den mitgeteilten Fällen fand sich nur einer, bei welchem noch 22 Tage nach dem Beginn der Erkrankung eine deutliche Conjunctivitis bestand. Trotz der heftigen Bindehautentzündungen waren Schädigungen der Cornea oder gar tiefere Veränderungen, wie wir sie im Tierversuch beim Hunde kennengelernt haben, auffallend selten beobachtet worden; in den angeführten Fällen waren Hornhautschädigungen nicht gefunden worden. Die in Sektionsprotokollen öfter beschriebenen Hornhauttrübungen beruhten wohl ausnahmslos auf Leichenveränderungen; „nur in einem ganz frisch sezierten Fall mußte die Hornhauttrübung zweiffellos als eine vitale Veränderung aufgefaßt werden“ (Aschoff).

Atmungsorgane: Neben den Haut- und Augenveränderungen spielten auch beim feindlichen Ds.-Kampfstoff die Schädigungen der Atmungsorgane die wichtigste Rolle; je nach der Menge des eingeatmeten Gases und je nach den äußeren Umständen kam es zu verschiedenen Graden der Schädigung: so wurden bei frühzeitigem Gebrauch der Gasmaske neben geringen Augenerkrankungen nur geringe Schädigungen der Atmungsorgane hervorgerufen, während, wie in mehreren der mitgeteilten Fälle, beim längeren Aufenthalt, besonders beim Schlafen in Ds.-verseuchten Höhlen und Unterständen, die schwersten Schädigungen der Atmungsorgane entstanden. Die im Vordergrunde der klinischen und anatomischen Befunde stehende Erkrankung der Atmungsorgane war maßgebend für die Beurteilung der Schwere der Gesamterkrankung, für welche wir die übliche Einteilung in leichte, mittelschwere und schwere Fälle beibehalten und als leichte Erkrankung nur die katarrhalischen Veränderungen der oberen Atemwege, also der Nasen-, Rachen- und Kehlkopfschleimhaut, ansehen wollen, während als mittelschwer diejenigen Fälle aufgefaßt werden, bei denen die katarrhalischen Erscheinungen auch auf die Trachea übergriffen. Der Heilungsvorgang dieser beiden Gruppen, die die überwiegende Mehrzahl aller Ds.-Erkrankungen darstellten, verlief in der Regel günstig; nur in einer kleinen Anzahl kam es zu schweren Erkrankungen, die fast

ausnahmslos tödlich verliefen, da nicht bloß die oberen, sondern auch die tieferen Luftwege, also die Bronchen und das Lungengewebe selbst, schwer ergriffen waren; zu diesen schweren Erkrankungen, mit denen wir uns hier beschäftigen, gehörten die erwähnten Fälle.

Wenn wir an der Hand unseres Materials kurz auf die Erkrankung der oberen Luftwege eingehen, die, im Gegensatz zu den Wirkungen der meisten anderen Kampfstoffe, nach der Einatmung des Ds.-Giftes stets ergriffen waren, so fanden wir unter den klinischen Angaben ständig die meist schon innerhalb der ersten Stunden von seiten der heftig entzündeten Nasen-, Rachen- und Kehlkopfschleimhaut ausgehenden Beschwerden, unter denen Schnupfen, Kopfschmerz, Heiserkeit, Erbrechen die größte Rolle spielten.

Für die Entstehung der heftigen Kopfschmerzen wurden die von der teils eitrig, teils pseudomembranös entzündeten Nasenschleimhaut fortgeleiteten Erkrankungen der Nasennebenhöhlen verantwortlich gemacht, vor allem die Stirnhöhlen. Was die Art der Erkrankung anlangt, so handelte es sich um exsudative Entzündungen, meist hämorrhagischer und eitriger Natur. Die längere Zeit bestehenden Stirnkopfschmerzen hatten nach der Auffassung der Fachärzte ihren Grund vor allem in einer Entzündung der Stirnhöhlen. — Neben den Kopfschmerzen gehörte zu den häufigsten Beschwerden die Heiserkeit, die selbst in leichten Fällen fast niemals fehlte; die in leichten Fällen während des Lebens festgestellten Veränderungen bestanden in Schwellung der Schleimhaut, Rötung und grauen Auflagerungen; durch diese entzündlichen Zustände erscheint die in frischen Fällen beobachtete Heiserkeit hinlänglich erklärt; andererseits wurden hämorrhagische Entzündungen der Stimmbänder erwähnt, von denen es nicht sicher ist, ob es sich hierbei um toxische Blutungen oder um mechanische Schädigungen beim starken Abhusten handelte; für die erstere Auffassung spricht die Tatsache, daß ja auch sonst Blutungen bei der Ds.-Erkrankung außerordentlich häufig vorkamen. Die nach dem Ablauf der katarrhalischen Erscheinungen zurückbleibende Heiserkeit, die oft längere Zeit jeder Behandlung trotzte und bisweilen am längsten anhielt, wurde von den Fachärzten als funktionelle Störung aufgefaßt, da oberflächliche und tiefere Veränderungen in solchen Fällen mikroskopisch nicht festzustellen waren. — Zu den häufigen ersten Krankheitserscheinungen gehörte das auch in unsern Fällen mehrfach erwähnte Erbrechen, das sich in schweren Fällen sofort oder innerhalb der ersten Stunden einstellte; für den ganzen „Aktionskomplex des Erbrechens“ kommt das in der Medulla oblougata gelegene sog. Brechzentrum in Betracht, das am häufigsten reflektorisch, bei der Ds.-Vergiftung von der durch das Gift gereizten Rachenschleimhaut oder, wenn Gas verschluckt war, von der Magenschleimhaut aus in

Tätigkeit versetzt wird. Das Brechzentrum kann aber auch durch unmittelbaren Angriff in der Medulla oblongata gereizt werden, wenn das resorbierte Ds.-Gift in den Kreislauf gelangte. Im Anschluß an Erbrechen finden sich häufig Blutungen in der Magenschleimhaut; die in zwei akuten Fällen mit schwerstem Verlauf (Tod nach 2 bzw. 3 Tagen) gefundenen Blutungen können wir daher auf das Erbrechen zurückführten, das sich bei schweren Fällen regelmäßig schon frühzeitig einstellte.

Von größerer Bedeutung als die Veränderungen der oberen Luftwege waren in allen schweren Fällen die Erkrankungen der tieferen Atemwege. In dem vorliegenden Material fanden sich in den beiden ersten akut tödlichen Fällen (Nr. 1 und 2) bei der im Laufe des 2. bzw. 3. Tages nach der Vergiftung erfolgten Sektion neben pseudomembranösen Entzündungen der Nasen-, Rachen-, Kehlkopf- und Luftröhrenschleimhaut bereits Pseudomembranbildungen in den großen Bronchen, weiter in der Tiefe in den kleinen und kleinsten Bronchen starke eitrige Entzündung, an die sich Bronchopneumonien von meist hämorrhagischem Charakter anschlossen. Diese Lungenerkrankung stellte sich meist als eine aus einzelnen lobulären Herden zusammengeflossene Entzündung dar, wobei die einzelnen Läppchen von verschiedenen Graden der Estzündung befallen waren; so entstand dann auf der Schnittfläche ein geradezu buntes Aussehen der Lunge, besonders da die einzelnen Teile infolge der Hämorrhagien schwarzrotes Aussehen hatten. — In zwei weiteren Fällen waren im Verlaufe der nächsten beiden Krankheitstage (also $4-4^1/_2$ Tage nach der Vergiftung) neben pseudomembranösen Entzündungen der oberen und tieferen Luftwege sowie neben den hämorrhagischen Bronchopneumonien an einzelnen Bronchen Veränderungen wahrnehmbar, die stellenweise zu Zerstörung zunächst der Schleimhaut der Bronchen geführt hatten. Von dieser Zeit an nahmen bei gleich schwerem Krankheitsbilde der oberen und tiefen Atemwege die nun im Vordergrunde stehenden Wandveränderungen der Bronchen, auf die v. Gierke zuerst aufmerksam gemacht hatte, mehr und mehr zu: so fand v. Gierke in den Fällen mit 8—25-tägiger Krankheitsdauer inmitten der hämorrhagischen Bronchepneumonien eine mit der Krankheitsdauer zunehmende Zerstörung der Bronchialwände mit Erweiterung der Bronchiallumina. Neben der frühzeitigen Erweiterung (Bronchiektasie) und stellenweisen Zerstörung der Bronchialwände kam es, in Fall Nr. 7 bereits nach 8 Tagen, in dem in der Umgebung solcher Bronchen gelegenen Exsudat der Alveolen zu Organisationsvorgängen; ebenso wie das in den Alveolen enthaltene Exudat fiel auch das in den kleinen und größeren Bronchen liegengebliebene fibrinöse und zellige Exsudat einer allmählich zunehmenden Organisation anheim, so daß in dem Fall (Nr. 14) mit 30tägiger

Krankheitsdauer eine Anzahl kleiner und größerer Bronchen durch Granulationsgewebe entweder gänzlich verstopft oder mehr oder weniger stenosiert wurde.

Ein anderer Ausgang der pneumonischen Herde war der in eitrige Einschmelzung, die — ähnlich wie bei der Grippe — in Form kleiner oder in Gruppen beisammenstehender Absceßchen auftraten und dann zu größeren Höhlen zusammenflossen. Daß die eitrige Einschmelzung schon sehr früh eintreten konnte, zeigte sich in einem rasch tödlich verlaufenen Fall bereits 2 Tage nach der Vergiftung (Nr. 2). Aber nicht bloß in Frühfällen, sondern auch zu späteren Zeiten wurden Absceßbildungen festgestellt, z. B. in Fall 14 30 Tage nach der Vergiftung, wo sich die Abscesse neben umfangreichen Organisationsvorgängen fanden.

Mit dem Zerfall bei der eitrigen Einschmelzung des Lungengewebes hing die Bildung eines akuten interstitiellen Emphysems zusammen, das öfter gefunden wurde, und zwar auch in Fällen, in denen ein übermäßig starker Husten nicht bestanden hatte; andererseits wissen wir, daß am häufigsten das interstitielle Emphysem entsteht, wenn bei einer durch pseudomembranöse oder eitrige Bronchitis bedingten Dyspnoe Alveolen oder kleine Bronchen zerreißen, so daß Luft in das interstitielle Gewebe austritt und in Form perlschnurartig aneinandergereihter Bläschen in den interlobulären Septen unter der Pleura erscheint, wie in 3 Fällen gefunden war.

Der seltene Ausgang der Bronchopneumonie in Lungengangrän wurde 26 Tage nach der Vergiftung in einem Falle festgestellt, bei welchem schon bald nach der Vergiftung übelriechender Auswurf vorhanden war.

Es versteht sich von selbst, daß die Pleura sich an den lobulärpneumonischen Veränderungen in verschiedener Weise beteiligt, entweder in Form der auch in unsern Fällen häufig gefundenen trockenen fibrinösen Pleuritis, oder unter Bildung pleuritischer Ergüsse, wie in Fall 9 mitgeteilt wurde. Im Anschluß an die abscedierenden Bronchopneumonien, die bis an die Pleura heranreichen, können sich Empyeme bilden, wie Fall 13 zeigte. Von der serofibrinösen Pleuritis fortgeleitet fand sich in Fall 9 eine serofibrinöse Perikarditis.

Als Begleiterscheinung der beschriebenen Entzündung der Bronchen fanden wir häufig ein akutes alveoläres Emphysem erwähnt; die schwere, über alle Verzweigungen sich erstreckende Bronchialwanderkrankung mit den die Lumina verengenden pseudomembranösen oder eitrigen Massen führte, solange die Bronchen noch für den inspiratorischen Luftstrom durchgängig waren, zu einem alveolären Emphysem der vorderen Lungenteile, besonders der Oberlappen, wie in einer Anzahl von Fällen besonders angegeben war; wo dagegen durch das fibrinöse

oder eitrige Exsudat und späterhin durch Bindegewebsentwicklung ein völliger Verschluß der Bronchiallumina entstanden war, mußte es in den vom Luftstrom abgeschlossenen Teilen zum Kollaps von Alveolen kommen.

Die Todesursache war, besonders in den rasch tödlich verlaufenen Fällen, neben den noch zu erörternden Allgemeinerscheinungen vor allem in der durch das Gift hervorgerufenen schweren örtlichen Erkrankung zu suchen; die heftige Entzündung der großen und kleinen Bronchen war es, die zum Tode führte, und zwar durch Erstickung infolge der Verstopfung der Bronchen, ähnlich wie bei der Grippe durch die schwere örtliche Erkrankung der Bronchen der Tod durch Erstickung bewirkt wird, und zwar sind es hier, wie Lubarsch betont, die feinen Bronchen, deren Verstopfung für den Eintritt des Todes von entscheidender Bedeutung ist.

Wir haben im vorstehenden die wichtigsten Lungenbefunde von 14 Fällen mitgeteilt, die, in Gruppen zusammengefaßt, gewissermaßen als verschiedene Stadien eines und desselben Krankheitsvorganges betrachtet werden können, eine Auffassung, mit der auch die Krankheitsdauer der einzelnen Fälle übereinstimmt. Betrachten wir als 1. Stadium die ersten 3 Fälle, bei denen sich die Erkrankung der Atmungsorgane innerhalb 2—3 Tage abgespielt hatte, so handelte es sich hier um teils pseudomembranöse, teils eitrige Bronchitis und Bronchiolitis mit anschließenden lobulären, meist hämorrhagischen Pneumonien. Im 2. Stadium, das die nächsten Fälle mit einer Krankheitsdauer bis etwa zu 4 (bzw. $4^1/_2$) Tagen umfaßt, zeigte sich dasselbe Krankheitsbild, aber mit beginnender Wandzerstörung in einzelnen Bronchen. Das 3. Stadium bildeten dann die eine Krankheitsdauer von 8—25 Tagen aufweisenden Fälle, bei denen neben zunehmender Wandzerstörung in Bronchen und Bronchiolen zunächst in den umgebenden Alveolen das pneumonische Exsudat organisiert wurde; während in einem 4. Stadium, etwa nach 30 Tagen, durch fortschreitende Organisation nun auch des Exsudats in den Bronchialästen als Endbild die Bronchitis und Bronchiolitis obliterans, begleitet von frischeren Veränderungen, entgegentrat. — In allen diesen Fällen von feindlicher Ds.-Wirkung handelte es sich um eine schwere Erkrankung der gesamten Bronchialäste, die zunächst, und zwar etwa in den beiden ersten Tagen der Erkrankung, völlige Übereinstimmung mit den durch eigenes Gas hervorgerufenen Veränderungen zeigte, sich jedoch danach von letzteren dadurch unterschied, daß die Schädigung sich nicht bloß auf die Oberfläche der Wandungen beschränkte, sondern auch die tiefen Schichten ergriff, die stellenweise nekrotisch zerfielen, so daß weite Höhlen entstanden. Die heftige diffuse Entzündung der Wand der Bronchen bedeutete natürlich eine schwere Beeinträchti-

gung ihrer Funktion, eine Insufficienz, als deren Folge die Entstehung von diffusen Bronchiektasen sowohl der großen, als auch der kleinen Verzweigungen anzusehen ist. Die diffuse Erweiterung der Bronchen, die wir als Wirkung auch des eigenen Gases kennengelernt haben, finden wir auch bei einer anderen, mit schweren Entzündungen der Bronchen einhergehenden Erkrankung, nämlich der Grippe. Diese Schädigung der Bronchen, die einerseits zu diffusen Erweiterungen und stellenweise tiefgreifenden Bronchiolonekrosen führte, wurde andererseits die Ursache dafür, daß die Fortschaffung des Exsudats aus den Bronchen und zugehörigen Alveolen behindert wurde, so daß durch Organisation dieser Exsudatmassen zunächst Induration pneumonischer Herde sich ausbilden konnte, während erst später die Organisation des Exsudats in Bronchiolen und Bronchen zu bindegewebigem Verschluß, d. h. zur Bronchitis und Bronchiolitis obliterans führte; auf die Folgen dieser Veränderungen werden wir weiter unten eingehen.

Was nun die Veränderungen in den übrigen Organen anlangt, so können wir uns kurz fassen, da die Befunde hier nach den mikroskopischen Untersuchungen und den Berichten fast völlig übereinstimmten mit den durch eigenes Ds. hervorgerufenen Organveränderungen; so fanden sich auch wieder die Kreislaufstörungen in Form von starken Hyperämien, die häufig mit toxischen Blutungen verbunden waren, besonders in den serösen Häuten, Nebennieren, Magendarmkanal. In den Nieren fanden sich in den frischen Fällen die erwähnten Schädigungen der Harnkanälchenepithelien, und zwar in den ersten Krankheitstagen Quellung der Epithelien, die nach etwa 4 Tagen häufig Nekrosen, besonders in den empfindlichen gewundenen Kanälchen, aufwiesen. Die in allen Fällen, in welchen Milz und Leber mikroskopisch untersucht war, gefundene Hämosiderose war auch hier auf einen verstärkten intravasculären Zerfall roter Blutkörperchen zurückzuführen. Als Wirkung des feindlichen Gases auf das Zentralnervensystem fand Beitzke unter 14 Fällen nur einmal Purpura cerebri, die auch von Aschoff nur einmal beobachtet wurde; vielleicht lassen sich durch diese Blutungen in manchen Fällen die motorische Unruhe der Kranken, die Delirien, lähmungsartige Erscheinungen, Herabsetzung der Reflexe erklären. Die Purpura cerebri gehörte also nicht zum regelmäßigen Bilde der Ds.-Erkrankung, wie nach den beim eigenen Ds. geschilderten Befunden zuerst angenommen wurde.

Gar nicht selten begegnet man jener beim Typhus häufig vorkommenden und auch bei der Grippe öfters beobachteten wachsartigen Degeneration der Musculi recti abdominis, die man in der Hauptsache auf toxische Schädigung der Muskulatur zurück-

führte; in den degenerierten Muskeln kam es dann durch mechanische Wirkungen des starken Hustens zu Zerreißung und unter Umständen zu völliger Kontinuitätstrennung und ausgedehnten Blutungen.

Hinsichtlich der Wirkung des feindlichen Ds.-Stoffes auf den Blutbefund im Herzen wurde von Aschoff betont, daß „als wichtigstes und ganz besonders hervorzuhebendes Merkmal der Ds.-Vergiftung sich ein Gerinnungsbild des Blutes im Herzen fände, welches demjenigen bei der Phosgenvergiftung diametral gegenüberstände, so daß allein der Herzblutbefund in zweifelhaften Fällen als entscheidendes diagnostisches Merkmal verwertet werden könnte. Während bei der Phosgenvergiftung . . . das Herz eine Erweiterung beider Kammern mit Ausfüllung durch gleichmäßig geronnenes Blut (Cruor) zeigt, sehen wir bei dieser Vergiftung den Cruor ganz zurücktreten, das rechte Herz vielmehr fast ganz mit Speckhaut gefüllt, und zwar in einem so hohen Maße, wie man das nur selten bei anderen Erkrankungen sieht; die linke Kammer ist entweder leer oder zeigt bei den spät verstorbenen Fällen ebenso wie die rechte eine zunehmende Erweiterung, ist also gleichfalls mit Speckhaut gefüllt; man kann sich keinen schärferen Gegensatz denken als das mit Cruor gefüllte Herz bei der Phosgenvergiftung und das mit Speckhaut gefüllte Herz bei der neuen Kampfgasvergiftung.“ Der Ansicht, daß der Blutgerinnungsbefund im Herzen besonders charakteristisch wäre, konnte man nach unserem Material nicht beitreten, da eine ganze Reihe von Fällen einen abweichenden Gerinnungsbefund im Herzen ergaben. So fand Dietrich in Frühfällen hauptsächlich Cruor und flüssiges Blut in beiden Herzventrikeln und nur im rechten Vorhof Speckhautgerinnsel. Gierke sah in 4 Fällen (Tod nach 8, 17, 19, 25 Tagen) das Herz uncharakteristisch mit Cruor, flüssigem Blut und Speckhaut angefüllt; in mehreren anderen Fällen wurde geradezu das fast völlige Fehlen von Speckhaut betont, während in allen Höhlen flüssiges Blut gefunden wurde, so daß man nach allem mit Gierke von einem geradezu uncharakteristischen Blutgerinnungsbefund im Herzen sprechen konnte.

Als Wirkung des Giftes auf den Allgemeinzustand war der in den Berichten stets betonte und in unseren Sektionsbefunden hervorgehobene Abmagerungszustand anzusehen, der nach etwa 8 Tagen zutage trat und mit zunehmender Krankheitsdauer ungewöhnlich starke Grade erreichte. Aus den Tierversuchen wissen wir, daß der eingeatmete Ds.-Dampf nach Durchdringung der Lungenalveolen in den Kreislauf gelangt und an den verschiedenen Organen Schädigungen ausübte, die in beträchtlicher Erhöhung aller Ausscheidungen, also einer toxischen Schädigung des Allgemeinstoffwechsels, bestehen. Beim Menschen hatte Lubarsch aus den Hämosiderinablagerungen in Milz und Leber einen verstärkten Zerfall roter Blutkörperchen inner-

halb der Blutbahn nachgewiesen; wie im Blute, so mußte in den von dem gifthaltigen Blute durchströmten Organen durch das Gift ein krankhafter Eiweißzerfall hervorgerufen werden. Auf den allgemeinen toxischen Stoffzerfall müssen wir daher den Abzehrungszustand zurückführen, der sich in einem starken Schwunde des subcutanen und sonstigen Fettgewebes kennzeichnete; unter dem Einfluß der starken Abzehrung stellten sich Atrophien der großen Organe, besonders Herz und Leber ein, in denen braunes Pigment abgelagert wurde.

Von allen Beobachtern wurde die auffallend große Neigung Ds.-Erkrankter zu Infektionskrankheiten, wie Grippe, Ruhr, Typhus, hervorgehoben, so daß die Annahme nahelag, daß die primäre Ds.-Erkrankung mit ihren schweren Schädigungen besonders der Atmungsorgane in hervorragendem Maße den Infektionserregern den Boden zur Weiterentwicklung vorbereitete.

Als Beispiele für die Neigung zur Infektion mit Grippe führe ich aus den häufigen Mitteilungen 2 Fälle an, deren Beobachtung in die Zeit der Grippeepidemie des Sommers 1918 fiel.

Der 1. Fall betraf einen 23jährigen Gefreiten S., der am 23. VIII. 1918 eine Ds.-Vergiftung erlitten hatte; nach den klinischen Angaben traten sofort Augenbrennen, Brennen im Hals und Brust auf, bald auch ödematöse Schwellung der Haut der Geschlechtsteile, sowie Conjunctivitis und Heiserkeit; während nach 4 Wochen die Erkrankung der Haut und der Atmungsorgane geheilt war, bestand nur noch eine Bindehautentzündung, so daß S. wieder Dienst verrichtete. Am 27. IX. 1918 erneute Erkrankung unter Schüttelfrost, Kopfschmerzen und Störungen des Allgemeinbefundes; am 3. X. Somnolenz, Druckempfindlichkeit über der rechten Leistengegend, Stuhlverhaltung, Temperatur 39,4°, Puls 105. Befund: rechts von der Mittellinie zwischen Nabel und Symphyse eine faustgroße, schmerzhafte Resistenz.

Diagnose: Grippe (nach Gasschädigung), Appendicitis (?). Am selben Tage Operation; nach Spaltung der Fascie entleerte sich geronnenes, zum Teil flüssiges Blut aus dem stark brüchigen rechten geraden Bauchmuskel. Im Bauch keine Flüssigkeit; Wurmfortsatz unverändert! Am folgenden Tage, 4. X., Tod.

Bei der Sektion (Obduzent Prof. Mönckeberg) fanden sich konfluierende Bronchopneumonien in beiden Lungen; Rötung, Schwellung der Tonsillen und des Rachenringes, pseudomembranöse Tracheobronchitis; wachsartige Degeneration der geraden Bauchmuskeln.

Aus den obigen Angaben ist ersichtlich, daß die durch Ds. hervorgerufenen Erkrankungen der Haut und der Atmungsorgane bis auf die ausnahmsweise lange (über 4 Wochen) bestehende Conjunctivitis abgeheilt waren, so daß S. wieder Dienst tat. $4^1/_2$ Wochen nach dem Beginn der Ds.-Erkrankung setzte mit den bekannten Prodromalsymptomen, Kopfschmerzen, Schüttelfrost, Abgeschlagenheit die Grippe ein. — Die bei der Sektion gefundene schwere Erkrankung der Atmungsorgane, die ähnlich war derjenigen, die wir bei der schweren Ds.-Vergiftung kennengelernt haben, war nicht der 6 Wochen vorher erfolgten und inzwischen abgelaufenen Vergiftung mit Ds., sondern der hinzugetretenen Grippeinfektion zuzuschreiben, deren wesentlichste und schwerste Veränderung ebenfalls eine Erkrankung der Atmungsorgane darstellte, und zwar zeigte die Rachenschleimhaut Rötung und

Schwellung, während die Trachea und Bronchen pseudomembranöse Entzündungen aufwiesen, an die sich bronchopneumonische Prozesse anschlossen. — Die bei der Grippe in den geraden Bauchmuskeln häufig beobachtete wachsartige Degeneration mit Blutungen in der Muskulatur hatte in diesem Falle wegen der rechtsseitigen Lage der umschriebenen Resistenz und Druckempfindlichkeit, sowie wegen des Fiebers und der Stuhlverhaltung eine schwere Appendicitis vorgetäuscht und die Indikation zur Operation abgegeben.

Der 2. Fall, bei welchem eine Grippeinfektion hinzutrat, betraf einen 19jährigen Soldaten K., der am 25. VIII. 1918 durch Ds. vergiftet wurde, so daß die Bindehäute, der größte Teil der Körperoberfläche, besonders Brust, Bauch, Schenkel, sowie die Atmungsorgane erkrankten; der Zustand besserte sich allmählich.

Am 19. IX. Temperaturanstieg, Kopfschmerzen, Mattigkeit, Husten, seitdem dauernd höhere Temperatur.

Am 26. IX. schwerkrank, Atembeschwerden.

28. IX. Durchfälle, hohe Temperatur, Stuhluntersuchung auf Typhus und Tuberkulose negativ.

6. X. Tod.

Sektionsbefund: Hochgradige Abmagerung, Pigmentierung der Haut an Bauch, Brust, Schenkeln; Schleimhaut des Kehlkopfs und der Luftröhre, sowie der Bronchen blaurot; in größeren Bronchen Fibrinauflagerungen, in kleineren viel Eiter; in beiden Lungen zahlreiche Bronchopneumonien, fibrinöse Pleuritis. Nieren blaurot; keine Geschwüre.

Dieser Mann erkrankte $3^1/_2$ Wochen nach dem Beginn der Ds.-Erkrankung, die sich in ausgedehnten Hautschädigungen, in Conjunctivitis und Entzündung der Luftwege äußerte, an Grippe mit den bekannten Symptomen.

Die bei der Sektion gefundenen Pigmentierungen eines großen Teils der Körperoberfläche waren auf die überstandene Ds.-Schädigung der Haut zu beziehen, während die übrigen Sektionsbefunde, die katarrhalische Entzündung des Kehlkopfes, der Luftröhre, die pseudomembranös-eitrige Bronchitis mit anschließenden Bronchopneumonien und fibrinöser Pleuritis, sowie die Schleimhautblutungen in Magen- und Darmkanal zum typischen Bilde der Grippe gehörten. — Die Infektion mit Grippe geschah zu einer Zeit, wo nach den nur kurzen Angaben des Krankenblattes die katarrhalischen Lungenerscheinungen sich gebessert hatten aber es bestand noch Fieber, die Ds.-Erkrankung war also noch nicht abgelaufen. In diesem Krankheitsstadium erfolgte die Infektion mit Grippe.

Als Beispiel für die große Neigung der Ds.-Erkrankung zur Ruhrinfektion möge einer der von Gierke beobachteten Fälle dienen:

Der 21jährige Pionier W., der in der Nacht vom 2. bis 3. VI. 1918 durch Aufenthalt in einer mit Ds.-Granaten beschossenen Höhle vergiftet wurde, erkrankte sofort mit Entzündung der Haut, der Bindehäute und der Atmungsorgane. Nach 5 Wochen setzte plötzlich unter hohem Fieber eine schwere Dysenterie ein (Temperatur 40°); am 6. Tage (d. h. am 41. Tage nach dem Beginn der Ds.-Vergiftung) Tod.

Leichendiagnose (Obduzent Prof. v. Gierke): Ruhr (pseudomembranöse Kolitis), Schwellung der Lymphdrüsen des Mesokolons, chronisch-pneumonische, bronchitische und peribronchitische Prozesse in beiden Unterlappen; interstitielles Emphysem; pleuritische Verwachsungen; Pigmentierung am Scrotum.

Von den durch das Ds.-Gift bewirkten Schädigungen waren die Hautveränderungen unter Hinterlassung von Pigmentierung bereits abgeheilt; dagegen

bestanden noch in den Lungen chronisch-pneumonische Prozesse. Während des chronischen Verlaufes der Ds.-Erkrankung in den Lungen war am 36. Tage der Krankheit unter plötzlichem Temperaturanstieg auf 40° eine Infektion mit Ruhr erfolgt, die nach weiteren 5 Tagen unter dem anatomischen Bilde der pseudomembranösen Kolitis zum Tode führte.

In den soeben besprochenen 3 Fällen handelte es sich um Ds.-Erkrankungen von mehrwöchiger Krankheitsdauer, bei denen die selbst umfangreichen Hauterscheinungen abgeheilt und die Conjunctivitis (außer in Fall 2) geschwunden waren, während die Erkrankungen der Atmungsorgane, besonders der Lungen, in 2 Fällen noch nicht geheilt waren. Klinisch befanden sich die Kranken im Stadium der Rekonvaleszenz; in diesem Zustande verminderter Widerstandsfähigkeit gegen äußere Krankheitsursachen erfolgte in den beiden ersten Fällen nach $3^1/_2$ bzw. $4^1/_2$ Wochen die Infektion mit Grippe, im 3. Falle nach 5 Wochen die Ruhrinfektion, wie denn die Grippe und Ruhr hinsichtlich der Häufigkeit der hinzutretenden Infektionskrankheiten, zu denen Ds.-Erkrankte neigten, in den Berichten an erster Stelle standen, daneben spielte aber auch der Typhus eine große Rolle.

Nachkrankheiten.

Mit den Befunden der chronischen Bronchitis und Bronchiolitis obliterans waren wir in das Gebiet der Folgezustände nach Ds.-Erkrankung eingetreten, mit denen wir uns nur kurz beschäftigen können, da geeignetes Untersuchungsmaterial nicht vorlag, und da infolge der politischen Umwälzungen die vom Kriegsministerium gegen Ende des Krieges angeordneten systematischen klinischen und anatomischen Untersuchungen zwecks Feststellung der nach Kampfgas-, besonders Ds.-Vergiftung zurückbleibenden Veränderungen nicht zur Ausführung gelangten.

Was die nach Ds.-Einwirkung zurückbleibenden Schädigungen der Haut anlangt, so hatte man bereits mehrfach die Beobachtung gemacht, daß nach Ds.-Erkrankung der Haut sich Akne und Furunkulose entwickelten.

Auch in dem Falle, dessen Krankengeschichte ich hier auszugsweise wiedergebe, trat im Anschluß an Ds.-Schädigungen eine hartnäckige Hauterkrankung auf:

Der 33jährige Soldat K. hatte am 5. VI. 1918 eine Ds.-Vergiftung erlitten, deren Haut- und übrige Veränderungen nach etwa 8 Wochen geheilt waren; am 10. IX. 1918, also etwa 3 Monate nach der Ds.-Vergiftung, berichtet die Krankengeschichte von einem pustulösen Ausschlag an Gesicht, Hals, Beinen mit einem starken Ödem der Geschlechtsteile; bald zeigten sich Nekrosen am Hodensack, und unter Temperaturerhöhung bildete sich ein Absceß in der linken Achselhöhle, zu welchem sich Anfang Oktober auch ein Absceß in der rechten Achselhöhle gesellte; während Mitte Oktober die beiden Abscesse Neigung zur Heilung zeigten, trat ein dritter Absceß in der Analgegend auf. Bald danach wurde über der linken Lunge Dämpfung, Bronchialatmen, verschärftes In- und Exspirium

festgestellt; am 20. X. Verschlechterung, Atmung angestrengt, und über der Mitralis wurde ein systolisches Geräusch festgestellt. Am 23. X. stellte sich grüngelber, mit Blut untermischter Auswurf ein. Am 25. X. Tod.

Bei diesem Manne entwickelte sich im Anschluß an die 3 Monate vorher erfolgte Ds.-Ver iftung auf der Haut, die durch das Gift in ihrer Widerstandskraft gegen Eitererreger herabgesetzt war, ein jeglicher Behandlung trotzender pustulöser Ausschlag mit Ödem der Geschlechtsteile. Bemerkenswert war in diesem Falle die besondere Lokalisation der stärksten bakteriellen Schädigungen an denjenigen Körperstellen, die von Ds. mit Vorliebe betroffen wurden, nämlich Geschlechtsteile und Analgegend, sowie die anderen Stellen, an denen sich Haut mit Haut berührt, die Achselhöhlen. In der für das Ds.-Gift besonders empfindlichen Haut des Hodensackes folgten dem Ödem bald Nekrosen: an den anderen vom Ds.-Gift vorwiegend geschädigten Stellen, in denen die zunächst nur oberflächliche Ansiedlung von Bakterien pustulöse Erscheinungen hervorgerufen hatte, konnten die Erreger bald tiefer eindringen, so daß sich Abscesse in Achselhöhlen und Analgegend bildeten. Auf den Wegen der Lymphbahnen oder durch direkten Übertritt der Eiterreger in die Blutbahn kam es dann durch Allgemeininfektion des Blutes zu Lungenabscessen und im Herzen zur Entzündung der Mitralklappe. — In diesem Falle erleichterte also die überstandene Ds.-Erkrankung den Eitererregern das Eindringen in die Haut derjenigen Körperstellen, die vom Ds. erfahrungsgemäß besonders geschädigt wurden; die pathologische Wirkung der eingedrungenen Eitererreger, denen durch die voraufgegangene Ds.-Schädigung der Boden zur leichteren Weiterentwicklung im Blute und in den Organen vorbereitet war, war schließlich die zum Tode führende Pyämie.

Von bleibenden Veränderungen an den Augen kommen nur die durch Berührung mit Spitzern oder unverdünnten dampfförmigen Ds.-Stoff hervorgerufenen Schädigungen in Betracht, die durch Narbenbildung in der Hornhaut oder tiefere Veränderungen dauernde Störungen des Sehvermögens bedingen können; bisher war nur ein derartiger schwerster Fall bekannt geworden (von den Velden).

Über dauernde Schädigungen der Atmungsorgane nach Ds.-Erkrankung lagen Mitteilungen nicht vor, und die nach Beendigung des Krieges in dieser Richtung angestellten Nachforschungen waren aus verschiedenen Gründen erfolglos; doch war nach der Eigenart des Giftes von vornherein anzunehmen, daß mehr als nach anderen Gaserkrankungen Schädigungen zurückbleiben würden. In welchen Organen hauptsächlich die Schädigungsfolgen erwartet werden könnten und welcher Art diese Folgezustände sein würden, dafür gaben uns die in unserem Material enthaltenen Befunde der Atmungsorgane wertvolle Hinweise; denn es war klar, daß aus den mitgeteilten Veränderungen, wenn der Tod nicht eintrat, die Heilung aber unvollständig erfolgte, mannigfache Schädigungen hervorgehen mußten. Für die Frage der Schädigungsfolgen in den Atmungsorganen sind die Erkrankungen der Lungen und der Pleura von Interesse. In den Sektionsbefunden waren am häufigsten die im Anschluß an die Bronchopneumonien entstandenen akuten Entzündungen der Pleura erwähnt, die als serösfibrinöse, eitrige und deren Kombinationen auftraten. Was den Aus-

gang der leichteren serösen, serös-fibrinösen und der geringen eitrigen Pleuritis angeht, so kann dieselbe erfahrungsgemäß durch völlige Resorption ausheilen. Werden größere Exsudate, die, wie in Fall 9, einen großen Teil der Lunge komprimierten, nicht resorbiert oder operativ entleert, so entstehen bekanntlich chronische Entzündungen, die zur Verwachsung beider Pleurablätter führen. Von den teils flächenhaften, teils strangförmigen Verwachsungen führen die ersteren, besonders die starken Pleuraschwarten, zur Behinderung der Atemtätigkeit und erheblichen Kreislaufsstörungen; auch die eitrigen Exsudate, die Empyeme (Fall 13), können bei längerer Lebensdauer des Betroffenen zur Bildung von Pleuraschwarten und den erwähnten Folgezuständen führen. — Von schwerwiegenden Folgen müssen nun bei längerer Lebensdauer die Veränderungen der Bronchen und des Lungengewebes sein. Wir hatten festgestellt, daß die sich an den Bronchen abspielenden Veränderungen sowohl in herdförmig auftretenden Wandnekrosen, wie auch in diffusen Entzündungserscheinungen bestanden. Hinsichtlich der herdförmigen, nekrotisierenden Vorgänge sahen wir in den schwer entzündeten Bronchen eine zunächst oberflächliche, nur auf die Schleimhaut beschränkte Nekrose entstehen; wir sahen dann, daß mit zunehmender Krankheitsdauer die Zerstörung nach der Tiefe der Bronchialwand fortschritt und selbst die Bronchialknorpel ergriff, so daß stellenweise die Bronchen, deren Wände gänzlich zerstört waren, weite, mit nekrotischen Massen gefüllte Höhlen bildeten. Die Folgen dieser nekrotisierenden Vorgänge richten sich nach dem Grade der Zerstörung; so pflegen die nur oberflächlich bleibenden Veränderungen, bei denen nur das Epithel nekrotisch geworden ist, schnell durch Regeneration des Epithels zu heilen, ohne Folgen zu hinterlassen. Sobald jedoch ein Teil der Schleimhaut selbst nekrotisch geworden ist, entsteht nach Abstoßung des nekrotischen Gewebes ein Geschwür; es ist klar, daß, je tiefer die Nekrose in der Wand der Bronchen fortgeschritten ist, desto schwerer die Folgezustände sein müssen. Die Heilung der tiefgreifenden Wandzerstörung erfolgt durch narbige Schrumpfung, die zunächst zur Verengerung des Bronchus führt, dann aber durch Nachgiebigkeit des Narbengewebes eine Erweiterung des Bronchus zur Folge hat, die um so stärker sein muß, je mehr in der Umgebung solcher Bronchen durch Organisation pneumonischer Exsudate Schrumpfungsvorgänge dilatierend auf die Bronchen wirken; für Folgezustände dieser Art kamen die Veränderungen in Betracht, die wir in den von Gierke mitgeteilten Fällen fanden. — Neben den herdförmigen Wandveränderungen waren für die Folgezustände von Bedeutung jene diffusen Entzündungen, die zu diffuser Erweiterung der Bronchen geführt hatten. Aus der schweren Schädigung der Bronchialwände, welche die Ursache war für das Liegenbleiben und die

anschließende Organisation des Exsudats in Bronchen und Alveolen, leiteten wir die nach etwa 30 Tagen gefundene Bronchitis und Bronchiolitis obliterans ab; jene Vorgänge, die auch bei der Grippe von Hübschmann beobachtet wurden, wobei betont werden muß, daß bei der Grippe ausschließlich die letzten Endstücke, nämlich nur die Bronchiolen, von der endobronchialen Bindegewebswucherung betroffen werden. Die weiteren Folgen der Bronchitis und Bronchiolitis obliterans für die Lungen sind abhängig von dem Grade der Verlegung der Bronchialäste durch die Bindegewebswucherung; so muß bei völligem bindegewebigen Verschluß von Bronchialästen, wie er in dem Fall mit 30tägigem Krankheitsverlauf gefunden wurde, in den zugehörigen, vom Luftstrom abgeschlossenen Bezirken Kollaps eintreten, während umgekehrt nach der Auffassung einiger Autoren Emphysem dann entstehen soll, wenn die Bronchen, die durch Bindegewebswucherung oft bis auf einen schmalen Spalt verlegt, d. h. stenosiert sind, noch für den inspiratorischen Luftstrom durchlässig sind; diese spaltförmig verengten Bronchiallumina sollen wie ein Ventil wirken, indem sie zwar die Luft in die Alveolen hineinlassen, aber die Exspiration behindern, so daß die Alveolen mehr und mehr emphysematös werden; sowohl die obliterierende Bronchitis mit dem nachfolgenden Kollaps, wie auch die Emphysem nach sich ziehende stenosierende Bronchitis führen also entsprechend dem Grade und der Ausdehnung der chronischen Veränderungen zu erheblichen Atemstörungen mit chronischen Erstickungserscheinungen. Vielleicht war das häufiger beobachtete, lange nach dem Beginn der Ds.-Vergiftung sich einstellende Lungenemphysem auf Folgezustände der beschriebenen endobronchialen Bindegewebswucherung der größeren und kleineren Bronchen zurückzuführen.

Wir haben des öfteren besonders bei der Besprechung der Erkrankung der Atmungsorgane die Grippe zum Vergleich angeführt; von mehreren Untersuchern wurde auf die Ähnlichkeit der anatomischen Befunde, vor allem der Atmungsorgane, bei Grippe und Ds.-Erkrankung hingewiesen, so daß ihre Unterscheidung bisweilen erschwert war, besonders da ein Teil der Ds.-Erkrankungen in die Zeit der ersten Grippeepidemie des Sommers 1918 fiel.

Wenn wir kurz die Befunde der Grippe skizzieren, so stehen nach den Untersuchungen Lubarschs, mit denen die Befunde Marchands und anderer Autoren übereinstimmen, die Erkrankungen der Atmungsorgane, wie bei der Ds.-Vergiftung, im Vordergrunde der pathologisch-anatomischen Befunde, von denen die teils pseudomembranösen, teils katarrhalischen Entzündungen der Atemwege hervorzuheben sind, und zwar weisen der Kehlkopf, die Luftröhre, die Bronchen eine ausgedehnte pseudomembranöse Entzündung auf, bei welcher jedoch nicht die der Diphtherie eigentümlichen großen, zusammenhängenden Membranen, sondern meist körnige, zu kleinen Streifen zusammengeflossene Beschläge gebildet werden. Weniger pseudomembranös, sondern mehr katarrhalisch-eitrig ist der Prozeß in der Nase und ihren Nebenhöhlen, im Rachen und am Kehldeckel. Im Anschluß an die teils pseudomembranöse Entzündung der größeren, teils

eitrige Entzündung der kleineren und kleinsten, meist erweiterten Bronchen, entwickeln sich Bronchopneumonien, die, wie Lubarsch hervorhebt, durch zwei Eigentümlichkeiten ausgezeichnet sind, nämlich erstens durch die außerordentliche Neigung zu eitrigen Einschmelzungen, die rasch auf die Pleura übergreifen, die dann nekrotisch wird, und exsudative Pleuritis hervorrufen; die zweite Eigentümlichkeit, durch welche diese Bronchopneumonien ausgezeichnet sind, ist die außerordentlich große Neigung zu Blutungen; daher finden sich am häufigsten hämorrhagische Bronchopneumonien und einfache große Blutungen im Lungenparenchym neben zahlreichen subpleuralen Blutungen. Im Anschluß an die akute eitrige Bronchiolitis, die für die Grippe geradezu charakteristisch ist, kann es bei längerer Lebensdauer durch Organisation des Exsudates zu Bronchitis obliterans kommen, die auch nach Hübschmanns Auffassung in der Mehrzahl der Fälle eine Folge der Grippe ist. Von komplizierenden Erkrankungen der Luftwege seien die teils hämorrhagischen, teils eitrigen Entzündungen der Nasennebenhöhlen erwähnt, die nach den Feststellungen E. Fränkels in rund 75% der Fälle sich vorfinden. Neben diesen beständigsten Befunden weisen die übrigen Organe wechselndere Veränderungen auf: am häufigsten begegnet man Blutungen, nicht bloß in den serösen, sondern auch in den Schleimhäuten, besonders von Magen, Darm, Nierenbecken, ferner Blutungen in den Nebennieren, in den wachsartig degenerierten, geraden Bauchmuskeln; in mehreren Fällen, welche schwere cerebrale Symptome dargeboten hatten, fanden sich Blutungen in der weißen Substanz; fügen wir noch hinzu, worauf Lubarsch besonders hingewiesen hat, daß bei der damaligen Grippeepidemie gerade Leute im kräftigsten und besten Alter der Krankheit erlagen, demjenigen Alter, das auch für die von der Ds.-Vergiftung betroffenen Frontsoldaten meist in Betracht kam, so muß man zugeben, daß die hauptsächlichsten Befunde der Grippe mit den Befunden bei der Ds.-Vergiftung eine große Ähnlichkeit aufweisen. Bei näherer Betrachtung jedoch gelingt es, durch den Vergleich der Befunde beide Erkrankungen voneinander zu unterscheiden; das gilt bei den akuten Fällen vor allem für die Veränderungen in den zuführenden Luftwegen: während nämlich bei der Grippe der gewöhnliche Befund der ist, daß die Nasen-, Rachen-, Kehlkopfschleimhaut meist katarrhalisch-eitrig entzündet ist, und dann erst im Kehlkopf und der Luftröhre die heftige pseudomembranöse Veränderung beginnt, die sich auf die Bronchen fortsetzt, bildeten sich bei den akuten, schweren Ds.-Erkrankungen im gesamten Bereich der oberen und tieferen Luftwege flächenhafte Pseudomembranen, die den Nasenrachenraum und Kehldeckel überzogen und sich auf Kehlkopf, Luftröhre und größere Bronchen in größeren Membranen fortsetzten, wogegen betont werden muß, daß bei der Grippe in Kehlkopf und Luftröhre statt der zusammenhängenden Membranen mehr körnige Beschläge sich fanden. Wenn in den akuten Fällen die im Anschluß an die schwere Entzündung der Bronchen entstandenen, meist hämorrhagischen Bronchopneumonien bei beiden Erkrankungen ähnliche Bilder zeitigten, so unterschied sich die Ds.-Vergiftung durch die in den Bronchialästen mit der Krankheitsdauer nach der Tiefe zu fortschreitenden Wandzerstörungen. Aber nicht bloß im akuten Stadium, sondern auch in den chronisch verlaufenen Fällen lassen beide Krankheiten deutliche Unterschiede erkennen: während nämlich bei der Grippe in Fällen, bei denen der Tod nach 4 Wochen oder später eintritt, ein bindegewebiger, ausschließlich die Endstücke der Bronchen treffender Verschluß zu dem Bilde der Bronchitis obliterans führt, bildete sich bei der Ds.-Erkrankung im gleichen Zeitraum ein bindegewebiger Verschluß auch der großen Bronchen aus, d. h. eine Bronchiolitis und Bronchitis obliterans. Durch die angegebenen Befunde ist die Ds.-Erkrankung trotz der im übrigen bestehenden Ähnlichkeit der Veränderungen hinreichend gekennzeichnet. In zweifelhaften Fällen waren besonders bei schweren

Erkrankungen die heftigsten Bindehautkatarrhe und die nie fehlenden charakteristischen Hautveränderungen für die Diagnose ausschlaggebend.

Zum Schluß haben wir noch kurz die Frage zu erörtern, wie sich der Unterschied in den nach eigenem und den nach feindlichem Ds.-Kampfstoff hervorgerufenen Lungenveränderungen erklären läßt. Hierzu ist zu bemerken, daß sich unsere Erfahrungen, solange auf gegnerischer Seite noch kein Ds. verwendet wurde, nur auf die durch eigenes Ds. hervorgerufenen Befunde stützten, die am Versuchstier oder beim Menschen gelegentlich der verschiedenen Unfälle, sei es in den Munitionsfabriken oder an der Front beim Schießen mit schadhafter eigener Ds.-Munition erhoben und in den ersten Abschnitten beschrieben wurden. Durch das seit Juni 1918 auf gegnerischer Seite verwendete „neue" Kampfgas wurden Erkrankungen hervorgerufen, die mit den durch unser Ds. bewirkten Schädigungen größtenteils übereinstimmten; da nun die chemische Beschaffenheit dieses feindlichen Gases genau dem von uns verwendeten Ds. entsprach, so war kein Zweifel, daß der von den Gegnern verwendete „neue" Kampfstoff ebenfalls Ds. war. Trotz der gleichen chemischen Beschaffenheit und großen Übereinstimmung in den Wirkungen beider Stoffe wurden bei den nach Beschuß mit feindlichem Ds. auf unserer Seite erfolgten Todesfällen Sektionsbefunde erhoben, die hinsichtlich der tieferen Atemwege von unsern bisherigen Erfahrungen abwichen. In den im 2. Abschnitt, besonders in den von Gierke mitgeteilten Fällen, die zunächst das bekannte, beiden Kampfstoffen gemeinsame Bild der pseudomembranösen Entzündungen der oberen und tieferen Luftwege mit anschließenden hämorrhagischen Bronchopneumonien aufwiesen, trat bald als neuer Befund die mit zunehmender Krankheitsdauer fortschreitende Zerstörung in den Bronchialwänden hervor; dieser abweichende Befund läßt sich wohl am besten aus zwei Momenten erklären, nämlich aus der **Dauer** der Wirkung und aus der **Konzentration** des Kampfstoffes: während bei unserem experimentellen Ds.-Material und den vereinzelten, tödlich verlaufenden Unfällen meist innerhalb kurzer Zeit konzentrierte Dämpfe eingeatmet wurden, die zu einer heftigen, aber gleichmäßigen Oberflächenentzündung der Bronchen führten, wurde in den Fällen, wo vom Gegner Ds. zur Verwendung kam, besonders beim Aufenthalt, beim Schlafen in gasverseuchten Höhlen und Unterständen, das Gas in dünnen Nebeln und, weil meist unbemerkt, längere Zeit eingeatmet; die länger dauernde Einatmung der wenn auch verdünnten Dämpfe führte durch Anreicherung der Bronchialschleimhäute mit dem Gift, vielleicht aus mechanischen oder anatomischen Gründen, zu ungleichmäßiger Wirkung auf die Wände, als deren Folge die stellenweise tiefgreifende Zerstörung der Bronchialwände aufzufassen ist.

Wir haben in den vorstehenden Erörterungen, besonders der histologischen im Tierversuch und am Menschen erhobenen Befunde, einen Beitrag zur Kenntnis der Wirkungen des Ds. gegeben; wir sind uns bewußt, daß die Darstellung unvollständig ist, da noch weitere Beobachtungen und Untersuchungen erforderlich sind. Wenn uns die hinsichtlich des Dichloräthylsulfids sicherlich umfangreichen Erfahrungen der Völker, mit denen wir bisher im Kriege waren, zugänglich sein werden, wird es uns zweifellos möglich sein, unser Urteil über die Gesamtwirkungen der Substanz weitgehend zu ergänzen.[1])

Zusammenfassung.

Aus den histologischen Befunden bei der Vergiftung durch Dämpfe oder Nebel von Dichloräthylsulfid ergibt sich im wesentlichen folgendes:

Die wichtigsten Veränderungen, von denen sich die Hauptzüge des Krankheitsbildes ableiten lassen, sind die von dem Gift bei der ersten Berührung gesetzten Schädigungen, die örtlichen Wirkungen. Die ersten Berührungsorte sind die Zellen der Körperoberfläche, der Haut, der Atemwege und der Augen. An der Haut leiden in erster Linie die Epidermiszellen, durch deren Schädigung auch die Capillaren des Papillarkörpers und der tieferen Schichten angegriffen werden. Die Schädigung der Capillaren zeigt sich in ihrer Erweiterung und Durchlässigkeit; durch die Capillarerweiterung ist die Hautrötung bedingt; das aus den durchlässigen Capillaren austretende Exsudat läßt die Gewebe anschwellen. Durch die Exsudation nach der Oberfläche entstehen auf der Haut die Blasen, auf den Schleimhäuten die Pseudomembranen der oberen und tieferen Luftwege; aus den durchlässigen Capillaren kommt es allenthalben auch zu Blutaustritten. Die Alteration der Epithelzellen muß also als Ausgangspunkt für die anschließenden Entzündungsvorgänge angesehen werden; im Verlaufe der Entzündungen kommt es zu Nekrosen mit geringer Neigung zur Heilung.

Durch die geschädigten Eintrittspforten gelangt das Gift ins Blut, und die resorptiven Wirkungen kommen zur Geltung, sobald das Gift den übrigen Organen zugeführt ist, in denen es vor allem zu Kreislaufstörungen kommt. Das ins Blut gelangte Gift schädigt aber auch das Blut selbst, und zwar die roten Blutkörperchen; die Giftwirkung auf die Blutkörperchen, die in einem verstärkten intravasculären Zerfall besteht, wird durch die in Milz und Leber gefundene Hämosiderose offenbar.

---

[1]) Meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Geh.-Rat Lubarsch, spreche ich an dieser Stelle für die Förderung, die mir durch seine anregende Teilnahme an den Arbeiten der Kampfgaspathologie zuteil geworden ist, meinen verbindlichsten Dank aus

Die Hartnäckigkeit aller Schädigungen der Haut und der Atmungsorgane, die Schädigung der roten Blutkörperchen, die Zirkulationsstörungen bedingen einen allgemeinen toxischen Stoffzerfall, der sich in einem starken Schwund der Fettvorräte des Körpers, in atrophischen Zuständen in Herz und Leber mit Ablagerung von Abnutzungspigment kennzeichnet.

Der Ds.-Stoff schädigt also die Epithelzellen, die Capillaren, die roten Blutkörperchen und auch den Stoffwechsel.

Durch die histologischen Untersuchungsergebnisse werden die chemischen und pharmakologischen Befunde im wesentlichen bestätigt und ergänzt.

Über Kampfgasvergiftungen.

IX. Lokal reizende Arsenverbindungen.

Nach Versuchen von M. Bacharach, M. Busch, J. Gattner, O. Gros, P. György, J. Kerb, S. Loewe, Th. A. Maass, M. Rosenberg, P. Rona, K. Schübel, K. Wachtel, H. Wieland, F. Zernik u. a.

Von

Ferdinand Flury.

(*Eingegangen am 21. Dezember 1920.*)

Inhalt.

Die folgenden Mitteilungen sollen dazu beitragen, eine in der Pharmakologie des Arsens vorhandene Lücke auszufüllen. Während der Arsenik und andere mineralische Arsenverbindungen schon seit langen Jahren in ausgiebigem Maße durchgearbeitet worden sind, müssen unsere pharmakologischen Kenntnisse über die organischen Arsenverbindungen auch heute noch immer als mangelhaft bezeichnet werden. Dies gilt vor allem für eine Gruppe von Substanzen, die sich durch ihre starken lokalen Reizwirkungen auszeichnet. Selbst die Kakodylverbindungen, die in der Geschichte der organischen Chemie eine so bedeutungsvolle Rolle gespielt haben, gehören hierher. Bei diesen Substanzen mögen wohl die mit ihrer Handhabung verbundene Belästigung und Gefährdung eingehenderen Untersuchungen hindernd im Wege gestanden haben. Bezüglich der Wirkung der meisten organischen Arsenverbindungen dieser Reihe sind wir auf die knappen, aber zumeist doch zutreffenden Angaben der Chemiker, denen wir den Ausbau dieses Gebietes verdanken, angewiesen. Immerhin sind die Mitteilungen in der chemischen Literatur über die Reizwirkung und Giftigkeit chemischer

Stoffe nur mit Vorsicht zu verwerten. Denn im Laboratorium wird die Reizwirkung vieler Substanzen, besonders der leichtflüchtigen, leicht überschätzt, dagegen die Gefährlichkeit der weniger flüchtigen und schwer löslichen Stoffe meistens zu gering bewertet. Die Kakodylverbindungen, deren Reizwirkungen von Bunsen so drastisch und eindrucksvoll geschildert worden sind, sind Stoffe, die im modern eingerichteten Laboratorium mit gutwirkenden Lüftungsanlagen ihre Schrecklichkeit verlieren, und deren Untersuchung nicht entfernt mit den Gefahren verbunden ist, als z. B. die des Dichloräthylsulfids und seiner Verwandten. Auf der anderen Seite haben die neueren Untersuchungen ergeben, daß viele scheinbar harmlose Substanzen, besonders hochmolekulare, wenig flüchtige und nicht durch unangenehmen Geruch auffallende feste Verbindungen, bei geeigneter Applikation Reizwirkungen entfalten, die an Stärke die Wirkungen aller bisher bekannten Reizgifte übertreffen. Wenn wir von der Kakodylsäure und einigen substituierten Arsinsäuren absehen, finden wir, daß sich in früheren Zeiten nur wenige medizinische Autoren mit den in reicher Zahl, besonders von Michaelis und seinen Mitarbeitern, hergestellten Verbindungen beschäftigt haben. Erst in den letzten Jahrzehnten spielen die erwähnten Substanzen mit lokaler Reizwirkung in der Literatur wieder eine Rolle, weil sie in naher Beziehung zu den therapeutisch wertvollen Arsenpräparaten stehen, die durch die reichen Erfolge der Ehrlichschen Schule in den Vordergrund des Interesses gerückt worden sind. Sie sind identisch oder verwandt mit den häufig, aber meist nur sehr kurz erwähnten giftigen Produkten, die durch Umsetzung oder durch Oxydation des Salvarsans entstehen oder bei der Herstellung ähnlicher Heilmittel von Bedeutung sind.

In allerjüngster Zeit haben Arsenverbindungen wegen ihrer Verwendung zu Kampfzwecken im Kriege das medizinische Interesse wachgerufen. Auch auf diesem Gebiete haben die Kriegserfahrungen dazu beigetragen, unsere Kenntnisse zu erweitern, und Probleme eröffnet, deren theoretische und praktische Bedeutung auch über die Kriegszwecke hinaus schon heute sichergestellt ist.

Über die Prüfung der lokalen Reizwirkung.

Für die vergleichende Prüfung der Reizwirkung von chemischen Substanzen haben sich systematische Versuche an Menschen am besten bewährt. Hierbei wurden Personen mit normaler Empfindlichkeit ausgewählt, die sich in luftdicht verschlossene große Gaskammern von 10—40 cbm Inhalt begaben, in denen die Stoffe verdampft oder auf das feinste zerstäubt worden waren. Die Wirkungen der verschiedenen Konzentrationen auf die Schleimhäute wurden hierauf sorgfältig nach Eintritt, Art und Dauer festgestellt. Zur Sicherung der Ergebnisse

müssen solche Versuche stets an einer größeren Anzahl von Menschen wiederholt und nachgeprüft werden. Da eine allzu häufige Inanspruchnahme für derartige Versuche weder angenehm für die Versuchsperson noch förderlich für die sichere Beurteilung der Ergebnisse ist und bei hochgiftigen Substanzen, besonders aus der Reihe der Arsenverbindungen, besonders behutsam vorgegangen werden muß, wurde versucht, die subjektive Prüfungsmethode am Menschen durch objektive Verfahren an Tieren zu ersetzen. Die Ergebnisse waren aber durchaus unbefriedigend, da alle Tiere, auch Affen, gegen sensible Reize sich weniger empfindlich erwiesen als Menschen. Auch die Prüfungen am Frosche, dessen Haut ganz besonders empfindlich gegen Reizwirkungen ist, waren wenig befriedigend (O. Gros).

Als Methode wurde unter anderem die bekannte Prüfung am Reflexfrosch herangezogen. Sie basiert auf der Aufsuchung der kleinsten Konzentration sehr verdünnter Lösungen der zu prüfenden Stoffe, die gerade noch hinreicht, Abwehrbewegungen des großhirnlosen, zu willkürlichen Bewegungen unfähigen Frosches hervorzurufen. Das Kriterium der Wirkung ist hier ein anderes als bei den subjektiven Versuchen am Menschen, da hier nur die Reizschwelle festgestellt werden kann, während bei den subjektiven Versuchen neben der Reizschwelle auch die Intensität und der Charakter des Reizes wesentlich zur Geltung kommen. Weiter lassen sich bei den Versuchen am Frosch durch Wasser zersetzliche Substanzen entweder überhaupt nicht prüfen, oder die Prüfung ergibt durchaus irreführende Werte. Im allgemeinen stimmt jedoch auch bei Versuchen am Reflexfrosch die Reihenfolge mit den Ergebnissen der Versuche am Menschen überein. So erwies sich das Diphenylarsinchlorid als Vertreter der schwerflüchtigen Arsenverbindungen von geringer Wasserlöslichkeit als sehr starker Reizstoff; als mittelstarke Stoffe waren Äthylarsindichlorid und Methylarsindichlorid, als schwacher Reizstoff dagegen das durch Wasser leicht zersetzbare Arsentrichlorid zu bezeichnen.

Im Laufe dieser Untersuchungen wurden bei den Arsenverbindungen, mit Ausnahme des Arsentrichlorids, charakteristische Nachwirkungen beobachtet. Sie äußern sich hier in spät auftretenden wiederholten Abwehrreflexen und sprechen dafür, daß die lokal wirkenden Arsenverbindungen zum Unterschiede von anderen ähnlichen Reizstoffen die Nerven über den Grad der sensiblen Reizung hinaus beeinflussen, also eine echte Neuritis hervorrufen können. Die meisten Arsenwirkungen haben außerdem eine Eigentümlichkeit, die bei anderen Reizstoffen nicht oder nicht so deutlich ausgeprägt ist. Zwischen dem Auftreffen der Dämpfe auf die Schleimhäute und dem Eintritt der ersten Reizempfindungen liegt ein relativ großer, oft mehrere Minuten betragender Zeitraum. Die „Latenzperiode“ und die „Nachwir-

kung" ergeben sich aus besonderen Eigenschaften der arsenhaltigen Reizstoffe, von denen in der Folge noch die Rede sein wird.

Einatmung von arseniger Säure.

Die Einatmung von Arsenikdämpfen kann, wie zahlreiche Beobachtungen aus der Gewerbehygiene lehren, zu schweren lokalen Schädigungen der Atemwege führen. Über die in solchen Fällen wirklich eingeatmeten Mengen besitzen wir aber keine oder nur sehr unsichere Kenntnisse[1]).

Zum Vergleiche mit der Wirkung der in feiner Zerstäubung eingeatmeten organischen Arsenverbindungen wurden deshalb zunächst einige Versuche mit arseniger Säure ausgeführt. Zu diesem Zwecke wurde Arsenik durch Hitze vernebelt und aus einem gewogenen Kugelrohr der Atmungsluft von Tieren zugeführt. Mengen bis zu 10 mg waren bei Katzen und Kaninchen ohne erkennbare Wirkung. Die Tiere wurden mehrere Tage nach dem Versuche getötet; sie zeigten keinerlei auffällige Veränderungen der oberen Atemwege oder der Lungen. Wahrscheinlich wurde die Hauptmenge des eingeatmeten Arsenikdampfes schon in der Mundhöhle und im Nasenrachenraum zurückgehalten und teilweise verschluckt.

Versuch Nr. 1.

Eine Katze von 2,050 kg Körpergewicht und zwei Mäuse, die sich 12 Minuten in einem 12 cbm fassenden Raum aufgehalten hatten, in dem 500 mg Arsenik auf den Kubikmeter durch Erhitzen verdampft waren, überlebten, ohne erkennbar zu erkranken. Auch akute Reizerscheinungen während des Versuches waren nicht zu beobachten.

Anders waren dagegen die Ergebnisse bei Einblasung von Arsenikdämpfen direkt in die durch Tracheotomie eröffnete Luftröhre.

Versuch Nr. 2.

Einem Kaninchen von 3 kg Körpergewicht, das eine halbe Stunde vorher 1 g Chloralhydrat in den Magen erhalten hatte, wurde sehr langsam Arsenik eingeblasen. Es wurde sofort nach der Einleitung des Arsendampfes unruhig. Die Atmung war zunächst beschleunigt, dann vertieft und schließlich flach und dyspnoisch. Nach 13 Minuten trat der Tod ein. Es waren nahe an 5 mg arsenige Säure eingeatmet worden.

Bei der sofort vorgenommenen Sektion zeigte sich die Lunge stark vergrößert, blaßrosa gefärbt, also nicht hyperämisch. Einzelne Teile waren durch Emphysem enorm gebläht. In der Hilusgegend und im linken Unterlappen fanden sich erbsen-

[1]) Vgl. hierzu den lehrreichen Bericht über eine im Laboratorium erfolgte Inhalationsvergiftung durch Arsenik, bei der starke Reizerscheinungen der Nasenschleimhaut, der Lippen, Augen, der Luftröhre und der äußeren Haut auftraten, bei H. Eulenberg, Die Lehre von den schädlichen und giftigen Gasen, Braunschweig 1865, S. 410.

bis kirschgroße graurötliche Partien von glasigem Aussehen, die luftleer und mit serösem Inhalt erfüllt waren (beginnendes Lungenödem).

Ein anderes Kaninchen von 1,7 kg Körpergewicht, dem in gleicher Weise direkt in die Luftröhre etwa 10 mg Arsenikdampf eingeführt wurden, starb in der folgenden Nacht. Die Lunge war auch hier leicht gebläht, außerdem noch stark hyperämisch.

Bei einem dritten Kaninchen von 2,7 kg Körpergewicht, dem im Laufe von 5 Minuten sehr langsam 50 mg Arsenik zugeführt wurden, trat eine länger dauernde schwere Erkrankung auf. Das Tier wurde nach einer Woche getötet. Der obere Teil der Luftröhre war stärker gerötet als normal. Die Lungen wiesen, besonders auf der Rückseite, zahlreiche scharf umschriebene lobäre, dunkelrote bis bräunlich gefärbte Stellen auf. (Blutaustritte und partielles Ödem.)

Die Ergebnisse dieser Versuche stehen im Einklang mit unseren Kenntnissen über die ätzende nekrotisierende Wirkung des Arseniks, bei der sofort auftretende Reiz- oder Entzündungserscheinungen bekanntlich fehlen. Ganz anders verhalten sich im Gegensatz zur arsenigen Säure die Halogenide des Arsens und die organischen Arsenverbindungen.

Zunächst sollen die Wirkungen des Arsentrichlorids beschrieben werden.

Arsentrichlorid.

Formel: $AsCl_3$, Molekulargewicht: 181,4, spezifisches Gewicht: 2,2, Siedepunkt: 130°.

Farblose, ölige, an der Luft rauchende Flüssigkeit, die in der Kälte erstarrt und bei —18° wieder schmilzt. Mit wenig Wasser löst sich Arsentrichlorid unverändert auf; bei Zusatz von größeren Mengen von Wasser wird es in Salzsäure und Arsenoxychlorid bzw. Arsentrioxyd zerlegt. Die Dämpfe reizen besonders die Augen und die Nasenschleimhaut, der Reiz verstärkt sich nach einiger Zeit noch weiter. Die Substanz gehört nicht zu den stärkeren Reizstoffen und wird in ihrer lokalen Wirkung von vielen organischen Arsenderivaten wesentlich übertroffen. In einem Luftgemisch, das im Liter etwa $^1/_{10}$ mg Arsentrichlorid enthält, treten nach kurzer Zeit sehr heftige und unangenehme Reizerscheinungen auf. Ein längeres Verweilen in einer Konzentration von 110 cmm/cbm ist für den Menschen unerträglich.

Über die Wirkung der Dämpfe bei Einatmung geben die folgenden Tierversuche Aufschluß:

Einatmung von Arsentrichlorid.

Versuche an Katzen.

In einem luftdichten Gasraum von 12 cbm Inhalt wurde Arsentrichlorid in benzolischer Lösung auf das feinste zerstäubt. Hierauf wurden die Tiere eingesetzt.

Tabelle I.

Nr.	Körpergewicht kg	Konzentration cmm/cbm c	Zeit in Minuten t	Produkt $c t$	Erscheinungen
1	3,84	50	20	1000	Während des Versuches Unruhe, Speichelfluß, lokale Reizwirkung. Das Tier überlebt leicht erkrankt und wird nach 4 Wochen getötet.
2	3,57	50	40	2000	Wie vorher.
3	1,47	100	20	2000	Im Versuch stärkerer Reiz. Das Tier schreit, Augen gerötet, meist geschlossen. Nasensekretion. Tod nach 4 Tagen.
4	2,72	50	60	3000	Tier erkrankt. Tod nach 7 Tagen.
5	1,79	100	40	4000	Im Versuch stärkste Reizerscheinungen. Fluchtversuche. Tod nach 5 Tagen.
6	1,85	100	60	6000	Im Versuch wie vorher. Tod nach 5 Tagen.

Sektionsbefunde.

Nr. 1. Lunge etwas hyperämisch.

Nr. 2. Lunge hyperämisch, geringes Ödem.

Nr. 3. Lunge mäßig vergrößert, punktförmige Blutungen, Luftröhre gerötet.

Nr. 4. Ausgedehnte Blutungen in der Lunge. Leber deutliche Läppchenzeichnung.

Nr. 5. Lunge auf das 5fache des Normalen vergrößert. Lungenödem, Hyperämie, zahlreiche punktförmige bis linsengroße und einige größere flächenhafte Blutungen. Luftröhre injiziert. Speicheldrüsen geschwollen. Herz prall gefüllt mit Cruor und Speckgerinnsel, Spitze abgerundet, rechte Kammer erweitert. Leber groß, rotbraun, mit zahlreichen stecknadelkopfgroßen gelben Flecken, Verfettung. Niere groß und schlaff, Rinde graugelb, Mark grauweiß, Markrindengrenze violett.

Nr. 6. Lungenödem mit zahlreichen Blutungen. Leber dunkelrot, deutliche Läppchenzeichnung.

Wirkung von Arsentrichlorid auf die Haut.

Das Arsentrichlorid ruft, wenn es unverdünnt mit der menschlichen Haut in Berührung kommt, heftigen Schmerz und je nach der Menge mehr oder weniger starke Hautschädigungen hervor. Folgender Versuch an einem Kaninchen mag als Beispiel für die hautschädigende Wirkung der Substanz dienen. (H. Wieland.)

Versuch Nr. 3.

Die mit Schwefelstrontium enthaarte Rückenhaut eines graugelben Kaninchens wurde mit einem Tropfen Arsentrichlorid betupft. Es zeigen sich sofort Äußerungen von Schmerzgefühl. Die betupfte Hautstelle wird geschüttelt und das Tier ist unruhig. Es entsteht ein sofort wahrnehmbarer weißer Belag von arseniger

Säure bzw. Arsenoxychlorid. Nach wenigen Minuten ist die Haut in der Mitte blaß und gegen die unveränderten Partien durch einen violett gefärbten Saum abgegrenzt. Am folgenden Tag zeigt sich im Bereich der benetzten Stelle eine blasse Nekrose mit staubig weißer Überkleidung; in der weiteren Umgebung ist die Haut blutig durchtränkt. Die blutig nekrotische Hautstelle vernarbt am dritten Tage und es tritt langsame Heilung ein.

Zum Unterschied vom konzentrierten Arsentrichlorid haben seine wässerigen Lösungen keinerlei wesentliche Hautreizwirkung. Die Wirkung entspricht, wie durch einige Versuche festgestellt werden konnte, den bei der Zersetzung durch Wasser entstehenden Spaltungsprodukten Salzsäure und arsenige Säure.

Wirkung von Arsentrichlorid auf das Auge.

Ganz ähnliche Resultate wurden bei Versuchen erzielt, die sich mit der Wirkung auf das Auge beschäftigten (H. Wieland).

Die längere Einwirkung von konzentrierten Dämpfen der unverdünnten Substanz kann bei Menschen starke Reizungserscheinungen und länger dauernde Entzündung der Augenbindehaut hervorrufen. Kommt unverdünntes Arsentrichlorid direkt ins Auge, so treten sofort die heftigsten Schmerzen und Entzündungserscheinungen auf. Die Hornhaut wird getrübt bzw. schwer verätzt und es entstehen enorme Schwellungen der Bindehäute.

Erhitzt man 1 ccm Arsentrichlorid, entsprechend 2,2 g, mit 250 ccm Wasser einige Minuten, so entstehen keine reizenden Dämpfe. Bringt man 1 Tropfen der so entstandenen wässerigen Lösung in das Auge eines Kaninchens, so zeigt sich infolge des Salzsäuregehaltes naturgemäß ein sofortiger Reiz. Das Lid bleibt vorübergehend geschlossen. Sonstige Wirkungen auf das Auge sind aber bereits nach einigen Minuten nicht mehr wahrzunehmen. Auch in den folgenden Tagen erscheint das Auge durchaus normal. Ähnlich verhalten sich kaltbereitete Lösungen von Arsentrichlorid (H. Wieland).

Arsentrichlorid unterscheidet sich in dieser Hinsicht scharf von den in der Folge beschriebenen organischen Arsenverbindungen. Bei diesen entstehen, auch wenn durch Wasser Zersetzung eintritt, Spaltungsprodukte, denen noch hohe Giftigkeit zukommt. Auch die bei Erhitzung solcher Verbindungen mit Wasser entweichenden Dämpfe zeigen noch starke Reizwirkung.

Durch Wasser zersetzte Lösungen vom Arsentrichlorid entsprechen, wie aus einigen von uns angestellten Versuchen an Kaninchen hervorgeht, nach Qualität und Quantität auch in ihrer resorptiven Giftigkeit der arsenigen Säure.

Arsenverbindungen der Fettreihe.

Die aliphatischen Arsenverbindungen zeigen unter sich eine große Übereinstimmung in der Wirkung. Nur bei den niederen Gliedern, der

Kakodylreihe, tritt als besondere Eigentümlichkeit noch der intensive, höchst unangenehme Geruch auf. Die höheren Glieder der Reihe riechen meistens nur schwach, zum Teil obstartig. In der folgenden Tabelle findet sich eine kurze Zusammenstellung mit Angabe der charakteristischen Wirkung.

Tabelle II.

Arsenverbindungen der Fettreihe.

Nr.	Substanz	Formel	Wirkung
1	Methylarsin	$CH_3 \cdot As \cdot H_2$	Keine Reizwirkung.
2	Methylarsinoxyd	$CH_3As \cdot O$	Starke Reizwirkung, Kopfschmerzen, nachträgliche Verstärkung. Starke Giftwirkung.
3	Methylarsindichlorid	$CH_3As \cdot Cl_2$	Starke Reiz- und Giftwirkung.
4	Methylarsindibromid	$CH_3As \cdot Br_2$	Gift- und Reizwirkung bedeutend schwächer als beim Chlorid (Nr. 3).
5	Methylarsinsulfid	$CH_3As \cdot S$	Reizerscheinung.ganzschwach u. erst nach sehr großer Latenzzeit. Hohe Giftwirkung.
6	Methylarsindisulfid	CH_3AsS_2	Weit schwächere Reizung als beim Monosulfid. Sehr hohe Giftigkeit bei Einatmung (zerstäubt).
7	Dimethylarsinoxyd (Kakodyloxyd)	$(CH_3)_2As \diagdown O$ / $(CH_3)_2As \diagup$	Starke Reiz- und Giftwirkung. Giftiger als Methylarsinoxyd (Nr. 2), aber schwächerer Reizstoff.
8	Kakodylchlorid	$(CH_3)_2AsCl$	Stärkere Reizwirkung als beim Oxyd (Nr. 7).
9	Kakodylbromid	$(CH_3)_2AsBr$	Geringere Reizwirkung als beim Chlorid.
10	Kakodylcyanid	$(CH_3)_2AsCN$	Starke Reiz- und Giftwirkung.
11	Kakodylrhodanid	$(CH_3)_2As \cdot SCN$	Starke Reiz- und Giftwirkung.
12	Kakodylacetylen (Kakodylcarbid)	$C - As(CH_3)_2$ ⦀ $C - As(CH_3)_2$	Keine besondere Reizwirkung. Schwacher Stinkstoff, mäßig giftig.
13	Äthylarsinoxyd	C_2H_5AsO	Starke Reiz- und Giftwirkung.
14	Äthylarsindichlorid	$C_2H_5AsCl_2$	Sehr starker Reiz- und Giftstoff (vgl. S. 541).
15	Äthylarsindibromid	$C_2H_5AsBr_2$	Reizwirkung schwächer als beim Chlorid (Nr. 14).
16	i-Amylarsindichlorid	$C_5H_{11}AsCl_2$	Schwächere Reizwirkung als 14 und 15. Amylgeruch.
17	Diäthylarsinchlorid	$(C_2H_5)_2AsCl$	Starker Reiz- und Giftstoff.
18	Dimethylarsin-Äthylsulfid	$(CH_3)_2As \cdot S \cdot C_2H_5$	Schwacher Reizstoff von unangenehmen Geruch. Stark giftig.

Der Eintritt von Schwefel scheint regelmäßig eine Herabsetzung der Reizwirkung nach sich zu ziehen. Auch andere in obiger Zusammenstellung nicht aufgeführte organische Schwefelarsenverbindungen verursachen nur schwache oder überhaupt keine Wirkung auf die Schleimhäute.

Im folgenden Abschnitt sollen zunächst die Wirkungen einiger Kakodylverbindungen etwas ausführlicher geschildert werden. Im Anschluß daran werden Versuche über das Äthylarsindichlorid, das als Typus der stark wirkenden Reizstoffe aus der Fettreihe gelten kann, mitgeteilt. Da dieses Arsenderivat im Kriege verwendet worden ist, kommt ihm auch eine erhöhte Bedeutung zu.

Kakodylverbindungen.

Wenn auch Kakodylverbindungen während des Krieges als Kampfstoffe keine Anwendung gefunden haben, so dürfte es doch schon aus Gründen der allgemeinen Übersicht von Interesse sein, einige Versuche über die Wirkung dieser interessanten Körperklasse im Rahmen dieser Arbeit wiederzugeben. Bunsen hat in seinen klassischen Arbeiten die wichtigsten Merkmale der Kakodylverbindungen sehr anschaulich und treffend geschildert. Es existieren aber hierüber noch keine systematischen pharmakologischen Untersuchungen.

Das Kakodyl selbst, Arsendimethyl $(CH_3)_2As \cdot As(CH_3)_2$, läßt sich wegen seiner leichten Brennbarkeit nicht für Versuche verwenden.

Auch die Herstellung des geschwefelten Kakodyls in chemisch reiner Form stößt auf große Schwierigkeiten. Es ist durch einen lang anhaltenden, an Merkaptan erinnernden Geruch ausgezeichnet. In seinen Wirkungen auf Tiere schließt es sich eng an die im folgenden näher behandelten Kakodylverbindungen an.

Das Kakodyloxyd $(CH_3)_2As{-}O{-}As(CH_3)_2$ ist in Wasser unlöslich, dagegen in allen organischen Lösungsmitteln leicht löslich. Dichte 1,46, Siedepunkt 120°. Seine Dämpfe bewirken sehr heftige Reizerscheinungen der Nasen-, Rachen- und Augenschleimhäute. Mäuse gehen nach Einatmung einer Konzentration von 300 mg/cbm bei 20 Minuten langer Einwirkung noch nicht zugrunde. Erst bei höheren Konzentrationen und länger dauernder Einwirkung tritt der Tod der Versuchstiere ein. Für den Menschen ist der Aufenthalt in einer Konzentration von 30 mm der flüssigen Substanz im Kubikmeter Luft kaum eine Minute lang erträglich.

Kakodylchlorid.

$(CH_3)_2 \cdot AsCl$. Molekulargewicht 140,5. Dichte 1,5, Siedepunkt 107°. Mit Wasser tritt völlige Zersetzung in Kakodyloxyd und Salzsäure ein. Das Einatmen der Dämpfe verursacht sofortigen Nasen-,

Augen- und Rachenreiz; nachträglich entstehen heftige Kopfschmerzen. Die Wirkung auf die Schleimhäute verstärkt sich noch nach Entfernung aus der gifthaltigen Atmosphäre in geringem Maße. Länger als eine Minute dauernder Aufenthalt in einem Luftgemisch, das im Kubikmeter mehr als 20 cmm der flüssigen Verbindung enthält, ist für den Menschen unerträglich. Über die Wirkung an Tieren geben die folgenden Versuche näheren Aufschluß.

Einatmung von Kakodylchlorid.

Versuche an Katzen (K. Wachtel).

Tabelle III.

Nr.	Körpergewicht kg	Konzentration cmm/cbm c	Zeit in Minuten t	Produkt ct	Erscheinungen
1	1,88	100	20	2000	Im Versuch Fluchtversuche, Niesen, starker Speichelfluß. Nach 5 Minuten Atemnot, Augen geschlossen. Tier überlebt.
2	2,3	100	40	4000	Im Versuch starke Reizerscheinungen und Atemnot. Tier erkrankt und stirbt nach 19 Tagen.
3	2,54	1000	60	6000	Tod nach 2 Tagen.

Sektionsbefunde.

Nr. 2. Lunge: Eitrige Bronchopneumonie. Herz erweitert, Aortenklappen verdickt, mit blutigen Auflagerungen. Leber deutliche Läppchenzeichnung, Magendarmkanal gerötet, geringe Enteritis.

Nr. 3. Hochgradiges Lungenödem, marmoriertes Aussehen der Lunge. Herz: Entzündliche Auflagerungen auf den Aortenklappen. Leber: graubraun gefärbt, verfettet.

In Versuchen an Mäusen ergab sich, daß nach 15 Minuten langer Einatmung einer Konzentration von 600 cmm/cbm (ct 9000) die Tiere trotz anfänglicher schwerer Erkrankung 3 Wochen überlebten. Selbst bei Einatmung von 1000 cmm/cbm (ct 15 000) starb nur ein Teil der Versuchstiere. Todesursache war akutes Lungenödem.

Das Kakodyltrichlorid $(CH_3)_2As \cdot Cl_3$ zeigt nur schwache Reizwirkung und steht dem Kakodylchlorid auch an Giftigkeit nach. Dies erklärt sich ohne weiteres daraus, daß es sich vom fünfwertigen Arsen ableitet.

Kakodylbromid $(CH_3)_2As \cdot Br$. Molekulargewicht 185, Siedepunkt 125°, ist an der Luft autoxydabel. Es bewirkt wie das Kakodylchlorid starken Augen- und Nasenreiz. Die Einatmung führt zu empfindlicher Reizung des Rachens und der Atemwege und zu starkem Husten. Die Reizwirkung ist jedoch schwächer als bei der Chlorverbindung.

Die Giftigkeit bei Mäusen ist bei beiden Verbindungen etwa gleich, bei Katzen zeigt sich jedoch nach Einatmung der Dämpfe etwas schwächere Wirkung.

Kakodylcyanid $(CH_3)_2As \cdot CN$. Molekulargewicht 131, Dichte 1,43, Siedepunkt 160°, Schmelzpunkt 33°. Feste Substanz von verhältnismäßig hoher Flüchtigkeit. Mit Wasser geschüttelt tritt sofortige Zersetzung ein. In organischen Lösungsmitteln ist die Substanz leicht löslich. Beim Einatmen der Dämpfe kommt es sofort zu starkem Augen-, Nasen- und Rachenreiz, die Wirkung verstärkt sich nachträglich nicht mehr wesentlich. Eine Konzentration von wenig mehr als 10 ccmm im Kubikmeter ist für den Menschen höchstens 1 Minute lang erträglich. Da die Substanz von ganz besonders starker Wirkung ist und sich auch qualitativ von den übrigen Kakodylverbindungen unterscheidet, soll in der Folge eine größere Anzahl von Tierversuchen wiedergegeben werden.

Tabelle IV.

Einatmung von Kakodylcyanid.

Versuche an Katzen (Maaß, Zernik, Gattner).

Nr.	Körpergewicht kg	Konzentration mg/cbm c	Zeit in Minuten t	Produkt $c\,t$	Erscheinungen
1	2,15	30	20	600	Im Versuch starker Speichelfluß, Augen geschlossen. Tod nach 4 Tagen. (Parasiten in der Lunge. Giftwirkung zweifelhaft!)
2	2,45	30	40	1200	Im Versuch starker Reiz, 2 wöchige Erkrankung. Tier überlebt.
3	2,32	30	60	1800	Im Versuch nach 40 Minuten Atemnot. Tier erkrankt, Conjunctivitis und Bronchitis. Überlebt mehrere Wochen.
4	2,75	100	10	1000	Starke Reizerscheinungen. Tier überlebt.
5	3,25	100	20	2000	Tod nach 8 Tagen.
6	2,67	100	30	3000	Im Versuch nach 6 Minuten starke Tränensekretion. Tier wälzt sich, heftige Fluchtversuche. Tier erkrankt schwer, überlebt aber länger als 3 Wochen.

Tabelle IV (Fortsetzung).

Nr.	Körpergewicht kg	Konzentration mg/cbm c	Zeit in Minuten t	Produkt $c\,t$	Erscheinungen
7	3,5	600	5	3000	Im Versuch nach $2^1/_2$ Minuten unsicherer Gang, nach 3 Minuten Seitenlage, Krämpfe, nach $3^1/_2$ Minuten völlige Lähmung und Bewegungslosigkeit. Am folgenden Tage schwere Erkrankung. Hornhaut in der Lidspalte deutlich getrübt, eitriger Ausfluß aus Mund und Nase. Schwere Atemnot. Die Hornhauttrübung geht schon am 2. Tag zurück. Tod nach 4 Tagen.
8	—	600	10	6000	Im Versuch sofort Reiz und heftige Fluchtversuche. Nach 2 bis 3 Minuten motorische Lähmung, Seitenlage, Erbrechen, Krämpfe und Muskelzucken. Nach dem Versuch bleiben die Augen dauernd geschlossen; am folgenden Tag starke Hornhauttrübung in der Lidspalte. Tod nach 1 Tag.
9	2,8	1000	3	3000	Im Versuch schon nach 50 Sekunden Taumeln und Lähmungserscheinungen. Nach 2 Minuten dauernde Seitenlage. Schwere Atemnot und Schreien. Tod am gleichen Tage unter schwerem Lungenödem.
10	2,6	2000	4	8000	Im Versuch nach 1 Minute Schreien, Seitenlage, nach $4^1/_2$ Minuten Atemstillstand und Tod.

Sektionsbefunde.

Nr. 1. Parasiteninfektion. Im übrigen keine auffallenden Organbefunde.

Nr. 5. Lungenödem. Blutig-eitrige Bronchopneumonie. Lungenblutungen. Luftröhre mit schaumiger Flüssigkeit und eitrigen Belägen.

Nr. 7. Hochgradiges Lungenödem mit Emphysem. Luftröhre mit Pseudomembranen und zähem eitrigen Schleim bedeckt. Übrige Organe (Leber, Niere und Darm) sehr blutreich.

Nr. 8. In den Körperhöhlen Kakodylgeruch. Starkes Lungenödem. Ödem und Emphysem des Mediastinums. Luftröhre mit Pseudomembranen ausgekleidet. In der Brusthöhle blutiges Exsudat. Im Herzbeutel seröses Exsudat. Im Herzen dickflüssiges dunkles Blut ohne Speckhautgerinnsel. Übrige Organe, auch Herzbeutel und Mediastinum, hyperämisch.

Nr. 9. Hochgradiges Lungenödem, Luftröhre voll schaumiger Flüssigkeit.

Nr. 10. Lungenödem geringer als vorher (kurze Dauer der Vergiftung, Erstickung nach wenigen Minuten).

Tabelle V. Einatmung von Kakodylcyanid.

Versuche an Hunden.

Nr.	Körpergewicht kg	Konzentration mg/cbm c	Zeit in Minuten t	Produkt ct	Erscheinungen
1	10,0	100	20	2000	Sofort Speichelfluß, Lecken, nach 1 Min. vermehrter Lidschlag, nach 2 Min. Gähnen, nach 5 Min. Würgen und Erbrechen. Nach 6 Min. Entleerung von dünnem pechartigen Kot. Nach 7 Min. Harnentleerung. Am folgenden Tage Augen meist geschlossen. Starke Hornhauttrübung und eitrige Bindehautentzündung. Husten. Lichtscheu besteht noch nach 10 Tagen (Hornhauttrübung verschwunden). Nach 2 Wochen beginnende Erholung.
2	15,7	200	20	4000	Verhalten ähnlich wie vor. Schwere Erkrankung der Lunge, Augenentzündung u. Hornhauttrübung. (Nach 7 Tagen geheilt.) Allmähliche Genesung.
3	16,2	900	8	7200	Im Versuch sofort lebhafte Unruhe, nach 30″ vermehrter Lidschlag, nach 1 Min. Speichelfluß, nach 1,5 Min. Bellen, Heulen u. lebhafteste Fluchtversuche. Harnentleerung. Nach 3 Min. beginnende Lähmung der Hinterbeine. Husten, tiefe Atmung. Nach $6^1/_2$ Minuten Seitenlage und Schaumbildung vor dem Maule. Nach dem Versuch flüssige Stuhlentleerung. Am folgenden Tag schwere Erkrankung, Atemnot. Röcheln und Husten, tonloses Bellen, Hornhaut beiderseits milchig getrübt. Tod nach 3 Tagen.

Sektionsbefund.

Nr. 3. Mund- und Rachenraum und obere Speiseröhre hyperämisch. Kehlkopf und Luftröhre mit dicken Pseudomembranen belegt. Hochgradiges Lungenödem. Lunge erscheint besonders links gleichsam strotzend mit Blut erfüllt. Herzhöhlen erweitert, voll Speckhautgerinnsel, Niere blaugefärbt, Kapsel schwer abziehbar.

Mikroskopischer Befund: In der Lunge zum Teil Blut, zum Teil zellarme Ödemflüssigkeit, hochgradige Bronchopneumonie, Nekrose der oberen Schleimhautpartien in der Luftröhre.

Versuche an Mäusen.

Bei Mäusen führte die 5 Minuten lange Einatmung einer Konzentration von 600 mg/cbm Kakodylcyanid zu starken Reizerscheinungen und mehrtägiger leichter Erkrankung. 10 Minuten lange Einatmung des gleichen Luftgemisches war nur für einen Teil der Versuchstiere tödlich. Die Tiere gingen in wenigen Tagen zugrunde. Nach der Einatmung von 400 mg/cbm während 15 Minuten starben zwei Mäuse nach 6 bzw. 13 Tagen.

Die Sektionsbefunde zeigten starke Hyperämie der Organe, besonders der Lunge. Gastroenteritis. Flüssiger blutiger Darminhalt. Bei sämtlichen Tieren, auch bei den überlebenden, trat umfangreicher Haarausfall an verschiedenen Körperstellen, besonders in der Bauchgegend, ein.

Versuche an Affen.

Zur Prüfung der subjektiven Reizwirkung wurden ferner noch einige Versuche an Affen (erwachsene Rhesusaffen von 8—10 kg Körpergewicht) angestellt. Hierzu wurden schwache, nicht tödlich wirkende Konzentrationen verwendet. Bei einer Konzentration von 10 mg im Kubikmeter Luft zeigt sich nach etwa 3 Minuten die erste Andeutung von Reiz durch vermehrten Lidschlag. Die Tiere reiben die Augen. Der Lidschlag wird immer häufiger, die Tiere blinzeln und beginnen nach 6 Minuten Erscheinungen des allgemeinen Unbehagens, wie Gähnen, Schluckbewegungen, zu äußern. Nach 11 Minuten Jucken und Kratzen am ganzen Körper. Wiederholte Harnentleerung. Die Reizerscheinungen lassen auch an den Augen im Laufe von 20 Minuten nicht nach. Nach dem Versuch ist die Gesichtsfarbe der Tiere etwas blasser als gewöhnlich, und es bestehen deutliche Anzeichen von leichter Erkrankung, die sich aber in den folgenden Tagen nur noch durch häufigeres Gähnen und Niesen zu erkennen gibt. Weitere Schädigungen traten nicht ein. Bei Konzentrationen von 20 mg im Kubikmeter wurden ähnliche Beobachtungen gemacht. Die Reizerscheinungen waren hierbei intensiver, gegen Schluß schien eine gewisse Gewöhnung einzutreten.

Ein Affe rieb nach 2 Minuten die Augen stark und andauernd und auch viel häufiger als bei schwächerer Konzentration. Nach $2^1/_2$ Minuten häufiges Gähnen. Von 7 Minuten ab fast dauerndes Blinzeln und fortgesetztes Gähnen. Der Affe wurde nach 20 Minuten aus dem Untersuchungsraum entfernt und zeigte blasses Aussehen und größere Mattigkeit wie gewöhnlich. Im Laufe des Tages bestand noch stärkerer Husten. In den folgenden 3 Tagen katarrhalische Erscheinungen mit besonders häufigem Niesen. Im Laufe der Woche und später traten keine schweren Folgen der Einwirkung auf.

Auch in Versuchen an Kaninchen wurden ähnliche Reizerscheinungen und nach hohen Konzentrationen schwere Vergiftungen mit Lungenödem und Membranbildung in der Luftröhre beobachtet. Zur Prüfung der Reizwirkung sind Kaninchen wegen ihrer geringen Empfindlichkeit wenig brauchbar.

Eine außerordentlich hohe Empfindlichkeit gegen die Dämpfe von organischen Arsenverbindungen besitzen Frösche. Dieselben zeigen vermehrte, schaumige Hautsekretion, Atemnot und schwere Lähmungserscheinungen, wenn sie nur wenige Minuten in verhältnismäßig schwachen Konzentrationen von Kakodylcyanid (60 mg/cbm) gehalten werden (Th. A. Maass).

Wirkung von Kakodylcyanid auf das Auge.

Die oben angeführten Versuche mit Einatmung von Dämpfen lassen deutlich die hochgradige Wirkung der Substanz auf die Hornhaut und auf die Bindehäute erkennen. Bei allen Versuchen mit höheren Konzentrationen trat im Bereiche der Lidspalte Trübung der Hornhaut auf, deren Verlauf, unter Umständen durch Färbung mit Fluorescein, kontrolliert wurde. Hierbei ließ sich feststellen, daß die Wirkung schnell vorübergeht und daß in der Regel keine dauernden Augenschädigungen hinterblieben. Wie aus folgenden Versuchen an Tieren hervorgeht, genügen schon Bruchteile eines Milligramms zu schwerer Schädigung des Sehorgans.

Versuch Nr. 4.

In den Bindehautsack eines Kaninchens wurde 1 Tropfen einer Lösung von Kakodylcyanid in Aceton 1 : 1000, entsprechend 0,2 mg, eingeträufelt. Es entstand nach 4 Stunden hochgradige Entzündung mit enormer Chemosis. Am folgenden Tage erschien der ganze Bulbus geschwollen. Bei Färbung mit Fluorescein ließ sich eine scharf begrenzte, starke Hornhauttrübung erkennen. Am 2. Tag entstanden Borken an den Lidrändern, die Hornhauttrübung war mehr fleckig und bereits im Abklingen begriffen. Die schwere Augenschädigung war aber noch nach 2 Wochen deutlich zu erkennen.

Bei Verwendung einer 10fach stärkeren Konzentration, entsprechend 2 mg Kakodylcyanid, war nach 4 Stunden die ganze Hornhaut grau getrübt. Am nächsten Tag bestand milchige Trübung, stärkste Chemosis und eitrige Conjunctivitis. Noch nach 2 Wochen war die Bindehaut deutlich geschwollen, während sich die milchige Trübung nur unwesentlich aufgehellt hatte (Th. A. Maass).

Wirkung von Kakodylcyanid auf die Haut.

Das Kakodylcyanid hat keine schädigende Wirkung für die Körperhaut, solange nur geringe Mengen in Frage kommen. Am Kaninchenohr verursacht die Aufbringung von 10 proz. und 1 proz. Lösungen der Substanz in Aceton keinerlei erkennbare Wirkung.

Resorptive Wirkungen.

Das Kakodylcyanid unterscheidet sich von anderen Kakodylverbindungen dadurch, daß es außer den lokalen Reizerscheinungen schon bei verhältnismäßig geringen Konzentrationen schwere allgemeine Lähmung herbeiführt. Die Tiere fallen schon nach wenigen Minuten bei hinreichend hoher Konzentration in dauernde Seitenlage und werden nach kurzer Zeit völlig bewußtlos und bewegungslos. Bei rechtzeitiger Entfernung aus der gifthaltigen Atmosphäre erwachen sie bald wieder aus der Bewußtlosigkeit, jedoch schließen sich schwere, zum Tode führende Erkrankungen der Atemwege an. Die Lähmung ist auf die Cyankomponente im Molekül zurückzuführen. Dem Kakodylcyanid kommt nach unseren Beobachtungen etwa die gleiche Lähmungswirkung zu wie anderen hochgiftigen flüchtigen Cyanverbindungen. In folgender Tabelle sind einige Versuche mit verschiedenen Cyanderivaten an Katzen und Mäusen wiedergegeben. Die angeführten Zeiten entsprechen dem Eintritt völliger motorischer Lähmung bzw. der Bewußtlosigkeit.

Tabelle VI.

Lähmende Wirkung von Cyanverbindungen (Einatmung).

Konzentration 300 mg/cbm.

	Cyankohlensäure-Methylester	Chlorcyan	Bromcyan	Cyanwasserstoff	Kakodylcyanid
Katze	180 Sek.	210 Sek.	90 Sek.	90 Sek.	210 Sek.
„	300 „	180 „	165 „	75 „	210 „
Maus	*	210 „	180 „	105 „	*
„	*	*	240 „	105, 180 Sek.	*

Die mit * bezeichneten Tiere blieben während der Versuchsdauer am Leben und beweglich.

Kakodylcyanid steht also der Blausäure in bezug auf die akut eintretende Lähmung deutlich nach.

Wie das Kakodylcyanid, so ist auch das Kakodylrhodanid durch besonders starke Reiz- und Giftwirkung ausgezeichnet. Dies ergibt sich aus folgenden Versuchen.

Kakodylrhodanid.

$(CH_3)_2As \cdot SCN$, Molekulargewicht 163, Dichte 1,49, Siedepunkt 92° (bei 15 mm). Die Substanz ist in organischen Lösungsmitteln leicht löslich; durch große Mengen Wasser wird sie zerlegt. Die Zersetzung benötigt aber längere Zeit als beim Kakodylcyanid. Die Dämpfe bewirken starken Nasen-, Rachen- und Augenreiz. Eine erhebliche Nachwirkung tritt nicht ein. Die Wirkung an Tieren geht aus folgenden Versuchen hervor (Maass, Gattner, Zernik).

Tabelle VII.
Einatmung von Kakodylrhodanid.
Versuche an Katzen.

Nr.	Körpergewicht kg	Konzentration cmm/cbm *c*	Zeit in Minuten *t*	Produkt *ct*	Erscheinungen
1	2,25	50	20	1000	Im Versuch Speichelfluß, Zukneifen der Augen. Zweiwöchige leichte Erkrankung mit allmählicher Erholung.
2	2,80	50	40	2000	Wie vorher. Tier überlebt.
3	2,65	50	60	3000	Wie vorher. Tier überlebt.
4	—	100	5	500	Im Versuch Speichelfluß, Augen geschlossen, Atemnot, heftiges Schreien, große Unruhe. Scheinbar keine schwere Erkrankung. Tod nach 9 Tagen.
5	—	100	10	1000	Stärkere Erkrankung. Tod nach 3 Tagen.
6	—	100	15	1500	Nach dem Versuch schwere Erkrankung. Tagelang starker Speichelfluß, Mattigkeit, Husten, u. häufiges Schreien. In den ersten Tagen blutiger Ausfluß aus der Nase, nach 1 Woche eitriges Nasensekret. Schwere Augenentzündung. Tod nach zehn Tagen.
7	2,68	1350	10	13500	Im Versuch sofort Speichelfluß und lebhafte Fluchtversuche. Nach 2 Minuten Augenreiz, nach 3 Minuten Atemnot, keine Lähmungserscheinungen innerhalb 10 Minuten. Nach einem Tage schwere Erkrankung. Mäßige Hornhauttrübung in der Lidspalte. Tod nach 2 Tagen.

Sektionsbefunde.

Nr. 4. Geringes Lungenödem, Herzmuskel sehr schlaff und blutreich. Leber, Magen und Darm stark hyperämisch.

Nr. 5. Lungenödem, Lunge stark hyperämisch, Luftröhre blutig gerötet, mit leichten Auflagerungen. Hyperämie aller Organe.

Nr. 6. Lungenödem und Gastroenteritis.

Nr. 7. Blutig-eitrige Bronchopneumonie, Luftröhre voll Pseudomembranen.

Aus diesen Versuchen ergibt sich, daß das Kakodylrhodanid von ähnlich starker Giftwirkung ist wie das Kakodylcyanid. Ein erheblicher Unterschied zeigt sich in der akuten schweren Lähmung, die bei höheren Konzentrationen der Cyanverbindung eintritt. Dies ergibt sich besonders deutlich beim Vergleich des Versuches Nr. 9 mit Kakodylcyanid (S. 534) und des obigen Versuches Nr. 7 mit Kakodylrhodanid. Bei letzterem Versuche wurde die doppelte Konzentration, nämlich 1350 cmm/cbm, entsprechend 2000 mg/cbm, eingeatmet. Bei der Cyanverbindung traten schon in der ersten Minute schwere Lähmungserscheinungen auf, beim Rhodanid dagegen in 10 Minuten keinerlei Anzeichen hiervon. Bei Versuch Nr. 10, S. 534 (Verwendung der gleichen Mengen, wie bei Versuch Nr. 7, S. 539), bewirkte die Cyanverbindung schon nach einer Minute Seitenlage und nach etwa $4^1/_2$ Minuten Tod.

Wirkung von Kakodylrhodanid auf das Auge.

Das Kakodylrhodanid verursacht ähnlich wie die anderen Kakodylverbindungen Augenreiz und bei Einwirkung höherer Konzentrationen schwerere Entzündungserscheinungen an der Bindehaut. Das Epithel der Hornhaut wird nekrotisch. Bringt man bei Kaninchen Lösungen der Substanz direkt in das Auge, so treten ganz besonders schwere Schädigungen auf.

$^1/_5$ mg Kakodylrhodanid bewirkte geringe Chemosis, aber schon nach 4 Stunden starke Hornhauttrübung, die am folgenden Tage milchiges Aussehen hatte, In der 2. Woche hellte sich die Trübung wesentlich auf.

Selbst die Einführung von $^1/_{50}$ mg bewirkte noch starke Tränensekretion, Conjunctivitis und diffuse Trübung der Hornhaut. Letztere war nach 5 Tagen wieder verschwunden (Th. A. Maass).

Wirkung von Kakodylrhodanid auf die Haut.

Das Kakodylrhodanid reizt die menschliche Haut etwas stärker als die anderen Kakodylverbindungen. Dies läßt sich auch im Tierversuch leicht nachweisen. Bruchteile eines mg, auf das Kaninchenohr aufgetragen, bewirken bereits schwache Rötung, die bei $^1/_5$ mg eine Woche lang bestehen bleibt. Es kommt bei solchen Mengen jedoch nicht zu schwerer Gewebsschädigung. Diese tritt erst ein, wenn man mehr als 1 mg auf die Haut aufbringt. Es stellt sich nach kurzer Zeit diffuse

Rötung der benetzten Stelle ein, am folgenden Tag besteht geringe Schwellung, und im Laufe der Woche kommt es zu oberflächlicher geringer Schorfbildung.

Im Anschluß an die Kakodylverbindungen soll noch als Vertreter der aliphatischen Verbindungen, das Äthylarsindichlorid eingehender behandelt werden. Dasselbe wurde als Gaskampfmittel verwendet.

Äthylarsindichlorid.

Formel: $C_2H_5AsCl_2$. Molekulargewicht 175, spezifisches Gewicht 1,68, Siedepunkt 156°. Farblose Flüssigkeit, die sich in organischen Lösungsmitteln, wie Benzol, Aceton, Cyclohexan, leicht löst. Mit großem Überschuß von Wasser tritt rasche Zersetzung ein, mit wenig Wasser bildet sich ein Gleichgewicht, bei dem die wässerige Phase mehr oder weniger freie Salzsäure enthält. Bei feinster Zerstäubung der Substanz findet keine merkliche Autoxydation statt. Hingegen absorbieren Gemische der Substanz mit Wasser erhebliche Mengen von Sauerstoff. Der Geruch ist schwach aromatisch und erinnert etwas an Obst.

Für diese Substanz sei auch kurz das Ergebnis einiger von Loewe an verschiedenen Reizstoffen angestellten Reagensglasproben angeführt, die einen gewissen Einblick in deren chemische und physikalisch-chemische Reaktionsfähigkeit gestatten. Es handelt sich um Versuche mit verdünnter Methylenblaulösung (Reduktionsleistung, Löse- bzw. Adsorptionsfunktion), mit Jodkalium-Stärkegelatine (Oxydationsleistung, Einschmelzung, Quellungswirkung, „Tiefenwirksamkeit“) und schwach alkalischer Lackmusgelatine (Säurebildung und deren „Tiefenwirksamkeit“). In die Methylenblaulösung wurde 1 Tropfen bzw. einige Körnchen des Reizstoffs eingetragen, bei den Gelatineproben auf die Oberfläche der Gelatineschicht, die regelmäßig etwa $^4/_5$ der Höhe des Reagensglases einnahm, aufgebracht.

Die Methylenblaulösung wurde durch Äthylarsindichlorid entfärbt; allmählich trat von der Oberfläche her Reoxydation ein. Der an den Boden des Reagensglases gesunkene Substanztropfen blieb farblos.

Jodkaliumstärkegelatine blieb auch nach 90 Stunden noch farblos; jedoch trat Einschmelzung ein, die nach 23 Stunden bereits sehr deutlich war; nach 67 Stunden hatte die Einschmelzungszone eine Tiefe von mehr als 1 cm der Gelatineschicht eingenommen und nahm dann nicht mehr merklich zu.

Die Rötung der Lackmusgelatine begann bereits in der ersten Beobachtungsstunde, war nach etwas über einer Stunde bereits mehr als 1 cm in die Tiefe vorgedrungen, hatte nach 15 Stunden eine Tiefenausdehnung von mehr als der Hälfte der Reagensglashöhe eingenommen und erstreckte sich nach 42 Stunden bis nahe an die Kuppe des Reagensglases. Die Säuerung war vergleichsweise von größerer Tiefenwirkung, als z. B. die bei S_2Cl_2 bei der gleichen Versuchsanordnung beobachtete und fast von derselben Eindringungsgeschwindigkeit wie die bei Perstoff eintretende.

La Coste[1]) bemerkt über die Wirkung folgendes: „Es reizt die Schleimhaut der Augen und Nase sehr heftig, bringt auf der Haut schmerzhafte Brand-

[1]) W. La Coste, Über Benzarsinsäuren und deren Derivate. Annalen d. Chemie u. Pharmazie **208**, 33. 1881.

blasen hervor und ist für den Arbeiter sehr gefährlich, da seine Dämpfe Atemnot, Ohnmacht und lange andauernde Lähmung und Gefühllosigkeit der Extremitäten bewirken."

Über die Wirkung am Menschen wurde von uns eine Reihe von systematischen Untersuchungen angestellt. Hierbei ergab sich, daß die Substanz bei einer Konzentration von 0,1 cmm der Flüssigkeit im Kubikmeter Luft durch den Geruch noch nicht wahrnehmbar ist. Bei dieser Konzentration wurde bei einer Anzahl von Beobachtern nach einem Aufenthalt von 5 Minuten noch keinerlei Reizwirkung festgestellt. Dagegen wurde bei 0,5 cmm/cbm von allen Versuchspersonen der charakteristische Geruch der Verbindung wahrgenommen; während 5 Minuten trat bei dieser Konzentration nur schwacher Nasenreiz auf. Bei 1 cmm/cbm zeigte sich nach 5 Minuten stärkerer Nasenreiz; die Versuchspersonen mußten niesen und verspürten bereits deutlichen Reiz im Rachen. Bei höheren Konzentrationen wurden die Reizwirkungen in der Nase, im Rachen und auf der Brust immer stärker empfunden. Nach einem, nur einige Atemzüge währenden Aufenthalt in einer Konzentration von 20 cmm pro cbm steigerten sich diese Erscheinungen bis zur Unerträglichkeit, insbesondere kam es hierbei zu lang anhaltenden Nachwirkungen mit asthmaähnlichen Symptomen, wobei die Atemnot sich gleichsam wellenförmig zeitweise verstärkte und wieder abnahm. Auch in der auf solche Versuche folgenden Nacht kommt es öfter zu erheblichen Beklemmungserscheinungen.

Die Einatmung einer Konzentration von 5 cmm/cbm während einer Minute kann etwa 24 Stunden lange Nachwirkungen zur Folge haben.

Längere Einwirkung der dampfförmigen Substanz führt bei Tieren zu Katarrhen und Entzündungserscheinungen aller zugänglichen Schleimhäute, zu Bronchitis, Conjunctivitis, Rhinitis und bei Einwirkung größerer Mengen zu schweren Erkrankungen der Lunge. Hierbei magern die Tiere stark ab.

Im folgenden ist eine Zusammenstellung von Tierversuchen wiedergegeben.

Tabelle VIII.
Einatmung von Äthylarsindichlorid.
Versuche an Katzen.

Nr.	Konzentration cmm/cbm c	Zeit in Minuten t	Produkt ct	Erscheinungen
1	50	20	1000	Während des Versuches Speichelfluß und Hustenreiz, wiederholtes Niesen; nach 5 Minuten Atemnot und Augenreiz. Am folgenden Tag Atembeschwerden Eine Woche lang Schnupfen und Bronchitis.

Tabelle VIII (Fortsetzung).

Nr.	Konzentration cmm/cbm c	Zeit in Minuten t	Produkt ct	Erscheinungen
2	50	40	2000	Während des Versuches Atemnot und starke Reizerscheinungen wie vor. Nach 1 Woche starke Bronchitis, Schnupfen, eitrige Augenentzündung. Tod nach 19 Tagen.
3	50	60	3000	Verhalten im Versuch wie vor. Das Tier überlebt nach schwerer Erkrankung 4 Wochen.
4	100	40	4000	Während des Versuches starke Reizerscheinungen, Atemnot, Bildung von schaumigem Sekret. Tod nach fünf Tagen.
5	100	60	6000	Wie vor. Tod nach 3 Tagen.

Die obigen Versuche wurden in einem Gasraum von 12 cbm Inhalt ausgeführt, in dem die Substanz in Benzollösung fein zerstäubt worden war.

In einer weiteren Versuchsreihe wurden Katzen in einem Glaskasten von 1 cbm Inhalt längere Zeit einem konstanten Luftstrom ausgesetzt, der genau bestimmte Mengen von Äthylarsindichlorid enthielt. Die Ergebnisse einiger derartiger Versuche, bei denen schwache Konzentrationen gewählt wurden, sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt:

Tabelle IX. Einatmung von Äthylarsindichlorid.
Versuche an Katzen (Strömungsversuche).

Nr.	Körpergewicht kg	Konzentration cmm/cbm c	Zeit in Minuten t	Produkt ct	Erscheinungen
1	3,51	3,5	100	350	Nach 7 Minuten Fluchtversuche. Starker Speichelfluß. Das Tier schreit häufig. Augen meist geschlossen. Tier überlebt 4 Wochen.
2	2,25	4,75	100	475	Während des Versuches Reizerscheinungen wie vor. Tod nach 10 Tagen.
3	2,37	5	200	1000	Tod nach 5 Tagen.
4	2,68	10	200	2000	Im Versuch nach 5 Minuten Speichelfluß und starke Reizerscheinungen. Augen meist geschlossen. Gegen Ende des Versuches starke Atemnot. Tod nach 4 Wochen.

Sektionsbefunde:

Zu Tabelle VIII (S. 542): Nr. 1. Das Tier wurde nach 4 Wochen durch Nackenschlag getötet. In der Lunge punktförmige Blutungen; geringe Hyperämie. Speicheldrüsen stark injiziert.

Nr. 2. Lunge stark hyperämisch.

N. 3. Tier nach 4 Wochen durch Nackenschlag getötet. Starkes Lungenemphysem. Blutungen an den Rändern und Spitze des rechten Mittellappens. Muskatnußleber.

Nr. 4. Starke Hyperämie der Lunge, besonders im Unterlappen, zum Teil hepatisiert. Leber gelbrot gefleckt; deutliche Läppchenzeichnung.

Nr. 5. Starke Rötung der Luftröhre. Injektion der Speicheldrüsen. In der Lunge ausgedehnte flächenhafte Blutungen. Blutüberfüllung aller Organe. Starke Läppchenzeichnung der Leber. Niere: Rinde dunkelrot, Mark violett. Markrindenzone breit, dunkelviolett. Nebennieren hyperämisch.

Zu Tabelle IX (S. 543): Nr. 1. Tier nach 4 Wochen getötet. Kein charakteristischer Sektionsbefund.

Nr. 2. Lunge: Mittelstarkes Ödem, besonders im Unterlappen; Oberlappen runzelig geschrumpft, teilweise etwas Hepatisation. Starke Hyperämie, pleuritische Verwachsungen. Luftröhre normal. Herz: Seröse Herzbeutelentzündung, starke Blutungen im Endokard. Speicheldrüsen rechts vollkommen vereitert.

Nr. 3. Luftröhre: Ausgedehnte pseudomembranöse Auflagerungen. Lunge: Starke Hyperämie, Hepatisation des rechten Mittellappens. Herz: Gefüllt mit Speckgerinnsel, Spitze abgerundet, Lappen stark gerötet.

Nr. 4. Luftröhre stark gerötet, voll Schleim und Eiter. Lunge: Eitrige Bronchopneumonie, zum Teil Emphysem und Hepatisation. Starke Hyperämie. Leber: Dunkelblaurot, fast schwärzlich. Niere dunkelviolett.

Tabelle X.

Einatmung von Äthylarsindichlorid.

Versuche an Hunden (J. Gattner).

Nr.	Körpergewicht kg	Konzentration cmm/cbm c	Zeit in Minuten t	Produkt ct	Erscheinungen
1	10,38	400	10	4000	Während des Versuches starker Nasen- u. Rachenreiz, häufiges Niesen. Nach 10 Minuten Erbrechen. 4tägige Erkrankung mit Erbrechen und Husten. Dann allmählich Erholung.
2	7,42	400	20	8000	Nach 8 Minuten Erbrechen. Tod nach 3 Tagen.
3	9,66	400	30	12000	Nach 8 Minuten Erbrechen. Tod nach 1 Tag.

Sektionsbefunde.

Nr. 2. Luftröhre: Leicht abstreifbare Pseudomembranen. Schleimhaut violett gefärbt, nekrotisch. Unterer Teil der Luftröhre voll schaumiger Flüssigkeit. Lunge: Volumen stark vergrößert. Starkes Ödem, besonders im Oberlappen, Hyperämie und ausgedehnte Blutungen. Herz: Rechte Kammer erweitert. Beide Kammern mit Cruor und Speckgerinnsel gefüllt. Leber: Hyperämisch, Verfettung (Muskatnußleber). Niere: Verwaschene Zeichnung, Mark grauviolett, Rinde dunkelrotviolett. Übrige Organe hyperämisch.

Nr. 3. Lunge und Luftröhre wie vor (Lungenödem, Blutaustritte, Luftröhre voll Schaum, Pseudomembranen). Herz: Endokarditis, zahlreiche feine Blutungen im Herzfleisch. In den übrigen Organen (Leber, Niere, Nebennieren) Hyperämie und vereinzelte Blutaustritte.

Tabelle XI.
Einatmung von Äthylarsindichlorid.
Versuche an Mäusen (Zernik).

Nr.	Konzentration cmm/cbm c	Zeit in Minuten t	Produkt ct	Erscheinungen
1	200	15	3000	Weiße und graue Mäuse überleben.
2	300	15	4500	2 Tiere überleben, 2 Tiere tot nach 3 bis 5 Tagen.
3	400	15	6000	2 Tiere überleben, 2 Tiere nach 1 bzw. 9 Tagen tot.

Auch bei den Mäusen zeigten sich bei der Sektion Lungenödem, dunkelrote Verfärbung der Luftröhre und Blutaustritte in verschiedenen Organen.

Wirkung von Äthylarsindichlorid auf die Haut.

Das Äthylarsindichlorid ist, wie schon seit langem bekannt, eine Substanz, mit der nur mit großer Sorgfalt und Vorsicht umgegangen werden darf. Schon in den ersten Mitteilungen aus der chemischen Literatur findet man Hinweise auf ihre Wirkung. Auch bei unseren Versuchen ist eine Reihe von Schädigungen durch Berührung der Haut mit kleinen Mengen des Stoffes vorgekommen. Systematische Untersuchungen an Menschen und Tieren ergaben genaueren Aufschluß über die näheren Umstände der Wirkung im Vergleich zu anderen verwandten Arsenverbindungen. Als Belege hierfür mögen die folgenden Versuche dienen.

Versuche an der menschlichen Haut.

Die Einwirkung von dampfförmigem Äthylarsindichlorid auf die Haut ist verhältnismäßig gering. Erst nach stundenlanger Einwirkung von bei gewöhnlicher Temperatur gesättigtem Dampf entstehen bei Personen von normaler Hautempfindlichkeit Rötung, Schwellung und Entzündungserscheinungen leichterer Art, ohne daß es jedoch zur Abhebung der Epidermis kommt. Im Vergleich zu anderen, besonders schwefelhaltigen Hautgiften tritt die Wirkung zurück. Läßt man

beispielsweise bei Zimmertemperatur gesättigten Dampf 10 Minuten lang auf die Haut des Unterarmes einwirken, so zeigen sich keinerlei Veränderungen. Wiederholt man den gleichen Versuch mit Dichloräthylsulfid, so tritt nach 2 Stunden Rötung, nach etwa $3^1/_2$ Stunden eine deutliche Schwellung auf, die nach 7 Stunden in eine Quaddel übergeht. Noch nach 24 Stunden ist in diesem Falle die Haut gerötet und nach etwa 6 Tagen entsteht eine geringe bräunliche Pigmentierung.

Bei anderen Versuchen wurde das Äthylarsindichlorid unter verschiedenen Bedingungen auf die Haut in Substanz aufgebracht. So wurden beispielsweise Lösungen in flüssigem Paraffin (0,1%, 1% und 10%) in kleinen abgewogenen Mengen auf die Haut gebracht und durch Aufdrücken eines Deckglases gleichmäßig auf der Haut verteilt. Bei derartigen Versuchen läßt sich die Wirkung bestimmter Mengen und Konzentrationen des Giftes auf die Flächeneinheit genau und zahlenmäßig bestimmen. Auf der Beugeseite des Unterarmes, deren Haut von mittlerer Empfindlichkeit ist, erwiesen sich Mengen von $^1/_{100}$, $^1/_{10}$ und $^1/_5$ mg pro qcm wirkungslos. Deutliche Erscheinungen treten erst bei etwa 1 mg auf. Bringt man 2 mg flüssiges Äthylarsindichlorid auf die Haut einer normalen Versuchsperson, so bemerkt man in den ersten Stunden noch keinerlei Wirkung. Am folgenden Tage, etwa nach 24 Stunden ist die benetzte Hautstelle leicht gerötet, und es besteht geringes Jucken oder Brennen. Nach etwa 10 Tagen ist eine bräunliche Pigmentierung zu erkennen (Bacharach).

Bei größeren Mengen sind die Hautschädigungen bereits beträchtlich. In einem Falle (Versuchsperson B.) wurden 5 mg Äthylarsindichlorid auf die Haut des Unterarmes aufgetragen. Hier zeigte sich bereits nach 15 Minuten an der Einwirkungsstelle eine starke Rötung, die nach einer weiteren Viertelstunde in eine beetförmige, beim Bestreichen leicht schmerzende Quaddel überging. Nach 3 Stunden waren die Entzündungserscheinungen (Rötung, Schwellung, Wärme- und Schmerzempfindung) deutlich ausgeprägt. Nach 4 Stunden hob sich die Epidermis ab und es entstand eine pfennigstückgroße mit klarem Serum gefüllte Blase. Störungen des Allgemeinbefindens traten nicht ein. Der Schmerz war nach 24 Stunden bis auf leichtes Juckgefühl verschwunden. Die freiliegende Cutis näßte zwei Tage lang, dann bildete sich ein trockener, nekrotischer Schorf, der im Laufe der nächsten Woche in normaler Weise abheilte.

Besonders unangenehm tritt die Wirkung auf, wenn beim Arbeiten etwas flüssige Substanz an die Fingernägel gelangt. Es entstehen dann außerordentlich schmerzhafte Entzündungen des Nagelbettes, die Fingerspitzen sehen weiß oder bläulich verfärbt aus und sind gegen jede Berührung höchst empfindlich. Die Schmerzen können tage-, ja selbst wochenlang fast ohne Pause unverändert weiter bestehen und sind besonders während der Nacht außerordentlich lästig. Nur Abkühlung

durch Einstellung der Finger in kaltes Wasser vermag die Schmerzen vorübergehend zu lindern. Es handelt sich in solchen Fällen nicht mehr um sensible Reizung im herkömmlichen Sinne, sondern um einen chronischen Entzündungsprozeß der sensiblen Nervenendigungen, also um eine echte Neuritis. Verwandte Schädigungen sind aus der Pathologie der Arsenvergiftung wohl bekannt.

Versuche an der tierischen Haut.

Auch bei Tieren entstehen nach der Einwirkung von flüssigem Äthylarsindichlorid schwere Hautschädigungen. Tiere erweisen sich im allgemeinen jedoch weniger empfindlich als Menschen. Als Beispiel einer stärkeren Hautschädigung möge folgender Versuch am Kaninchen dienen.

Versuch Nr. 5. (S. 64, Maaß und Gattner.)

Einem braunschwarzen Kaninchen wurden auf beide Ohren je 25 mg Äthylarsindichlorid aufgetragen. Am folgenden Tag bestand hochgradiges Ödem beider Ohren, die heiß anzufühlen waren und schwer herabhingen. Am 2. Tag zeigten sich an beiden Ohren flächenförmige Blutaustritte, am 3. Tage entstanden nässende Stellen. In den folgenden Tagen waren die Ohren derb und hart anzufühlen; an der benetzten Stelle entstanden mit Eiter gefüllte Blasen. Nach 13 Tagen fielen die von der Substanz direkt benetzt gewesenen Teile völlig hart und nekrotisch aus dem Gewebe heraus, und es entstanden Perforationen von der Größe eines Markstückes. Die kreisrunden, lochartig „ausgestanzten" Defekte waren nach etwa 3 Wochen von normalem Gewebe umgeben.

Einspritzung von Äthylarsindichlorid unter die Haut.

Einer Reihe von Katzen wurde bei diesen Versuchen Äthylarsindichlorid, gelöst in Öl, unter die Haut eingespritzt. In den ersten Stunden nach den Injektionen zeigten sich Speichelfluß, Harn- und Kotentleerung und eine gewisse Unruhe der Tiere, schwerere Vergiftungssymptome traten zunächst nicht auf. Fast alle Tiere gingen jedoch nach 1—2 Wochen unter Abmagerung und wenig charakteristischen Krankheitserscheinungen zugrunde. Das Gewebe an den Injektionsstellen zerfiel nach einigen Tagen unter Vereiterung und wurde nekrotisch. Die Resultate sind aus folgender Tabelle ersichtlich.

Tabelle XII.

Nr.	Injizierte Menge pro kg Körpergewicht mg	Erscheinungen
1	1	Tod nach 9 Tagen. Sektion: Mäßiges Lungenödem.
2	5	Tod nach 13 Tagen. Eitrige Bronchopneumonie. Hepatisation fast der ganzen Lunge.
3	10	Tod nach 7 Tagen. Lunge hyperämisch, aber sonst ohne besonderen Befund. Herz schlaff, erweitert.
4	20	Tier wird nach 18 Tagen getötet. Lunge etwas vergrößert, Anzeichen von altem Lungenödem, erbsen- bis kirschkerngroße Blutungen.

Aus diesen Versuchen geht die langsame und ungleichmäßige Resorption des Giftes hervor. Auf die höchste Dosis folgte eine auffallend lange Erkrankung. Es zeigte sich weiter auch hier wieder deutlich die lokale Wirkung des Giftes. Charakteristisch ist noch die Erscheinung, daß das Äthylarsindichlorid, ähnlich wie viele andere organische Reizstoffe, auch nach Injektion in das Gewebe Lungenschädigungen verursacht. Das Lungenödem ist sicherlich durch eine lokale Wirkung des Giftes bei der Ausscheidung zu erklären. Ähnliche Beobachtungen sind auch bei anderen flüchtigen Arsenverbindungen gemacht worden.

Viele chemische Stoffe, die sich durch starke lokale Reizwirkungen auf die Schleimhäute auszeichnen, zerfallen bei Berührung mit Wasser in mehr oder weniger harmlose Stoffe. Als typische Beispiele hierfür seien nur die zwei durch ihre enorme Giftigkeit ausgezeichneten Verbindungen Phosgen und Dichloräthylsulfid genannt. Ersteres wird in Kohlendioxyd und Salzsäure, letzteres in das ungiftige Thiodiglykol und Salzsäure zerlegt. Man könnte infolgedessen annehmen, daß die Giftwirkung aller Halogenderivate darauf beruhe, daß sie infolge ihrer besonderen Löslichkeitsverhältnisse zunächst unzersetzt, ähnlich wie die lipoidlöslichen Narkotica, in die Zelle eindringen und erst innerhalb der Zelle eine hydrolytische Zerlegung erfahren. Ihre Wirkung wäre also zu deuten als eine intracelluläre Säurewirkung. So große Wahrscheinlichkeit dieser naheliegenden Auffassung auch zukommen mag, so spielt sie bei den arsenhaltigen Reizstoffen sicherlich nicht die ausschlaggebende Rolle. Denn wir finden hier fast überall, daß die Produkte der hydrolytischen Spaltung sich von den ursprünglichen Verbindungen in ihrer Wirkung nur unwesentlich unterscheiden. Bei der Zerlegung des Äthylarsindichlorids durch Wasser entsteht neben Salzsäure das Äthylarsinoxyd, $C_2H_5 \cdot AsO$. Dasselbe ist nur von sehr geringer Flüchtigkeit; sein Siedepunkt bei 1 mm beträgt 139°. In Wasser ist es nur schwer löslich. In seiner Reizwirkung auf die Schleimhäute verhält es sich ganz ähnlich wie die Chlorverbindung. Die Einatmung der fein zerstäubten Substanz führt zu Nasen- und Rachenreiz, Niesen und Husten. Eine Konzentration von 5 cmm/cbm ist schon fast unerträglich. Auch bei Versuchen an Tieren ergab sich eine ähnliche Giftigkeit wie bei der Chlorverbindung.

Aromatische Arsenverbindungen[1]).

Die aromatischen Arsine können ebenso wie die Arsine der Fettreihe vom Arsenwasserstoff abgeleitet werden. Sie haben trotz des Eintrittes von Phenylresten noch basischen Charakter und weisen

[1]) Vgl. hierzu E. Sieburg, Zur Biologie aromatischer Arsenverbindungen. Zeitschr. f. physiol. Chemie 97, 53. 1916. Mit zahlreichen Literaturangaben.

auch zum Teil starke Giftwirkung auf. Die primären Arsine sind durch ihren unangenehmen Geruch charakterisiert. Bei den sekundären Arsinen begegnen wir Substanzen, die sich an der Luft schnell oxydieren und in sauerstoffhaltige Produkte übergehen. Solche Verbindungen, wie z. B. das sekundäre Diphenylarsin, $(C_6H_5)_2AsH$, üben auf die Schleimhäute starke lokale Reizwirkung aus. Bei den tertiären Arsinen ist die Giftwirkung herabgesetzt; dieselben sind stabile, nicht leicht oxydierbare Verbindungen, die noch basischen Charakter zeigen. Zum Teil haben sie einen sehr unangenehmen Geruch.

Die aromatischen Arsinsäuren[1]) leiten sich von der Arsensäure ab. Sie sind also Derivate des fünfwertigen Arsens. Viele sind durch erhebliche resorptive Giftwirkung ausgezeichnet, die lokale Reizwirkung fehlt ihnen dagegen. Sie sind zum Teil kräftige Säuren, die wohldefinierte Salze bilden. Einigen weisen basischen Charakter auf, so daß sie mit Säuren feste Verbindungen eingehen können.

Ausgesprochene lokale Reizwirkung besitzen vor allem die Arylarsenoxyde. Dieselben können aufgefaßt werden als Derivate des Arseniks, wie sich aus folgenden drei Formeln ergibt:

$(OH) \cdot As = O$	$R \cdot As = O$	$\begin{matrix} R_2 = As \\ R_2 = As \end{matrix} \!\!> O$
m-arsenige Säure.	Primäre Monoarylarsenoxyde.	Sekundäre Diarylarsenoxyde.

Zu den Arsinsäuren stehen sie also in einem ähnlichen Verhältnis wie die arsenige Säure zur Arsensäure. Dies zeigt sich auch in ihrem ganzen Verhalten und in ihren Wirkungen. Ihre Wasserlöslichkeit ist gering, ebenso wie ihre Neigung zur Hydratbildung. Auch der saure Charakter ist viel schwächer. An Giftigkeit sind sie den Arsinsäuren überlegen. Die Arsenoxyde bilden die Mittelglieder zwischen den Arsenoverbindungen und den Arsinsäuren:

$R \cdot As = As \cdot R$	$R \cdot As = O$	$R \cdot As \begin{matrix} \diagup OH \\ = O \\ \diagdown OH \end{matrix}$
Arsenoverbindungen.	Arsenoxyde.	Arsinsäuren.

Den Arsenoxyden schließen sich die am Arsen halogenierten aromatischen Arsenverbindungen auf das engste an. Dies geht schon daraus hervor, daß sie nicht nur vom Arsentrichlorid abgeleitet werden können, sondern auch direkt als Derivate der Arylarsenoxyde aufgefaßt werden können. Sie gehen schon durch Einwirkung von Wasser oder durch Alkali in die entsprechenden Arsenoxyde über, wie z. B. die typischen Vertreter, das primäre Phenylarsindichlorid aus

[1]) Vgl. hierzu Bertheim, Aromatische Arsenverbindungen. Stuttgart 1913. H. Schmidt, Die aromatischen Arsenverbindungen. Berlin 1912. M. Nierenstein, Organische Arsenverbindungen. Stuttgart 1912.

der Reihe $R \cdot As = Hal_2$ und das sekundäre Diphenylarsinchlorid aus der Reihe $R_2 = As \cdot Hal$.

Die letztgenannte Verbindung hat, ebenso wie das entsprechende Cyanderivat, im Kriege als Gaskampfstoff ausgedehnte Verwendung gefunden. Im folgenden Abschnitt sollen deshalb die Wirkungen dieser beiden Stoffe eingehender besprochen werden.

Diphenylarsinchlorid (Phenylkakodylchlorür, Diphenylarsenchlorür, Blaukreuz-Stoff, Clark).

Formel: $(C_6H_5)_2AsCl$, Molekulargewicht 264, spezifisches Gewicht 1,4, Siedepunkt 333°, Schmelzpunkt 38°.

Farblose krystallinische Verbindung, die sich in den meisten organischen Lösungsmitteln auflöst. Durch Wasser tritt Zersetzung ein. Die Flüchtigkeit ist zum Unterschied von den Arsenverbindungen der Fettreihe sehr gering. Sie beträgt bei 20° 0,35 mg/cbm oder 0,25 cmm pro Kubikmeter. Die Substanz ist, auch in fein verteiltem Zustand wie bei der Zerstäubung, nicht autoxydabel. Eine besondere Eigenschaft besteht darin, daß sie sich durch Hitze sehr leicht vernebeln läßt. Die hierbei entstehenden Teilchen sind außerordentlich klein und haben einen Durchmesser von 10^{-4} bis 10^{-5} cm.

Die Substanz ist, wenn auch nicht in völlig reiner Form, schon seit langer Zeit bekannt. Sie wird von W. La Coste und A. Michaelis[1]) folgendermaßen beschrieben: „Ölartige Flüssigkeit von schwachem, in der Hitze heftig reizendem Geruch, die, auf die Haut gebracht, weniger ätzend wirkt als das Monophenylarsenchlorür." Ihre wesentlichen Eigenschaften sind also frühzeitig bekannt geworden.

Die auf S. 541 beschriebenen Reagensglasproben mit Indicatorgelatine ergaben nach Loewe für Diphenylarsinchlorid folgendes:

Jodkalium-Stärkegelatine wurde weder gebläut noch auch physikalisch-chemisch beeinflußt. Die Säuerung der Lackmusgelatine war gegenüber der bei Äthylarsindichlorid beobachteten sehr gering; die Rötung war nach 23 Stunden als feiner Streifen an der Oberfläche feststellbar, der während der weiteren Beobachtungszeit zwar nicht verschwand, aber sich auch nicht merklich vergrößerte.

Noch in feinster Verteilung bewirken die Dämpfe der Substanz außerordentlich starke Reizung der Nase, des Rachens und der tieferen Atemwege. Auch die Bindehaut der Augen ist, wenn auch geringer als die übrigen Schleimhäute, sehr empfindlich gegen diese Substanz. Eine besondere Eigentümlichkeit ist die erst nach einigen Minuten auftretende Nachwirkung. Auch nach Entfernung aus der das Gift enthaltenden Atmosphäre werden die Reizerscheinungen besonders in der Nase und im Rachen allmählich immer stärker. Es kommt zu starkem Husten und hochgradiger Steigerung der Nasensekretion, der Speichelabsonderung und des Bronchialsekretes. Durch Übergreifen der Reizerschei-

[1]) W. La Coste und A. Michaelis, Über aromatische Arsenverbindungen. Annalen d. Chemie u. Pharmazie **201**, 198 u. 200. 1880.

nungen auf die Nebenhöhlen entstehen Schmerzen in der Stirngegend und Druckgefühl im ganzen Kopfe, unangenehme Druckempfindung in den Ohren (Tubenschwellung), auch Schmerzen der Kiefer und Zähne. Bei tieferer Atmung steigern sich die Reizerscheinungen der oberen Atemwege zu Druckgefühl und heftigem Schmerz in der Gegend des Brustbeins, zu starker Atemnot und zum Gefühle von Angst und Beklemmung. Schon sehr frühzeitig tritt Brechreiz auf, dem Würgbewegungen und lang andauerndes Erbrechen folgen. Die Reizerscheinungen nach einmaliger kurzdauernder Einatmung erreichen ihren Höhepunkt nach etwa 6—12 Minuten, die Gesamtdauer schwankt von einer halben Stunde bis zu zwei Stunden. Schon eine Konzentration von 1 mg/cbm macht fast unerträgliche Beschwerden.

Im Zusammenhang mit der allmählichen Verstärkung der Wirkung steht wohl auch der Umstand, daß die ersten Reizerscheinungen beim Diphenylarsinchlorid und anderen arsenhaltigen Verbindungen nicht wie bei den meisten übrigen chemischen Reizstoffen sofort wahrgenommen werden. Je nach der Konzentration treten die Symptome erst nach Sekunden, selbst nach Minuten auf („Latenzperiode"). Am frühzeitigsten äußert sich der Reiz an den Schleimhäuten der Nase, während die auf Beteiligung der Nebenhöhlen zurückzuführenden Empfindungen erst relativ spät eintreten. Letztere sind am einfachsten als Folgen von Schleimhautschwellungen zu deuten. Bei Katzen, die nach Einatmung hoher Konzentrationen auf der Höhe der Reizwirkung durch Nackenschlag getötet wurden, ergab die histologische Untersuchung Hyperämie der Atemwege, besonders der Nasenschleimhaut und in der Luftröhre, sowie starke Kontraktion aller Bronchien. Bei Tötung nach 30 Minuten war die Hyperämie verschwunden (H. Wieland, Heitzmann).

Nach Einatmung höherer Konzentrationen tritt Erbrechen mit großer Regelmäßigkeit ein. Durch Eindringen der Dämpfe in die Luftwege und die tieferen Teile der Atemwege kommt es zu Ausstrahlung der Schmerzen nach anderen Körpergegenden, besonders nach dem Rücken und den Armen. Alle diese Erscheinungen können trotz beträchtlicher Störung des subjektiven Befindens nach einer halben Stunde oder länger wieder verschwinden, ohne irgendwelche objektiv feststellbare Schädigung von längerer Dauer zu hinterlassen.

Hohe Konzentrationen führen jedoch, wie bei allen Reizgiften, schwere Schädigungen der oberen Atemwege und lebensgefährliche Lungenerscheinungen herbei. Die Schädigungen der Augen sind nicht besonders stark und beschränken sich meistens auf gutartige und schnell abheilende Entzündungen der Bindehaut. Auch für die Körperhaut sind die Dämpfe bzw. Nebel der Substanz wenig gefährlich. Gewöhnlich kommt es nur zur Rötung und Schwellung mit lästigen Empfindungen,

wie Gefühl des Brennens und der Spannung. Die schweren Lungenschädigungen führen zu tödlicher Erkrankung, zu akutem toxischen Ödem mit seinen Symptomen, vor allem zu schwerster Atemnot und Folgezuständen, wie Kreislaufschädigung und sekundären Bronchopneumonien. In schweren Fällen ist auch Gastroenteritis vorhanden.

Auch von seiten des Nervensystems können nach Einatmung außer den Erscheinungen der sensiblen Reizung schwerere resorptive Wirkungen eintreten. Sie äußern sich in motorischen Störungen, unsicherem Gang, Schwanken beim Stehen, unter Umständen in völliger Unfähigkeit zum Gehen. Dazu gesellen sich meistens heftige Schmerzen in den Gliedern und Gelenken. Die Einatmung sehr hoher Konzentrationen ist ferner oft von Benommenheit, Ohnmachtsanfällen und Bewußtlosigkeit, die viele Stunden andauern kann, gefolgt. Auch wenn größere Mengen von Diphenylarsinchlorid und verwandter organischer Arsenverbindungen durch die Haut aufgenommen werden, entstehen nervöse Störungen verschiedener Art, die nicht als lokale Einwirkung des Giftes, sondern als resorptive Erscheinungen zu deuten sind. Wiederholt wurden Hyperästhesie, Anästhesie und Parästhesien bestimmter Hautbezirke, besonders der unteren Extremitäten, beobachtet. In sehr schweren Fällen von Vergiftung durch ähnliche Substanzen treten auch Muskelzuckungen und Krämpfe auf.

Daß bei derartigen resorptiven Arsenvergiftungen auch Störungen des Stoffwechsels vorkommen können, bedarf kaum mehr des Beweises. Bei Tierversuchen sieht man, auch nach Einatmung, fast regelmäßig bei längerer Krankheitsdauer starke Gewichtsverluste mit allgemeiner Körperschwäche und Hinfälligkeit unter den Zeichen der Vergiftung. Auch bei Menschen wurden Fälle von auffallend starker Abmagerung beobachtet.

Auch im Blutbild der vergifteten Tiere treten charakteristische Veränderungen auf (vgl. S. 556).

Tabelle XIII.
Einatmung von Diphenylarsinchlorid.
Versuche an Katzen (Wachtel, Gattner).

Nr.	Körpergewicht kg	Konzentration cmm cbm c	Zeit in Minuten t	Produkt ct	Erscheinungen
1	3,0	50	12	600	Augenreiz, Speichelfluß. Tier geht nach leichter Erkrankung nach 24 Tagen zugrunde.
2	3,3	50	24	1200	Leichte Erkrankung. Tod nach 9 Tagen.
3	3,2	50	36	1800	Tod nach 5 Wochen.

Tabelle XIII. (Fortsetzung.)

Nr.	Körpergewicht kg	Konzentration cmm/cbm c	Zeit in Minuten t	Produkt ct	Erscheinungen
4	2,27	100	10	1000	Im Versuch Augen zeitweise geschlossen, starker Speichelfluß. Tod nach 10 Tagen.
5	2,82	100	20	2000	Während des Versuchs starker Reiz u. Kotentleerung. Tod nach 7 Tagen.
6	3,1	100	30	3000	Erkrankung mit starker Abmagerung. Tod nach 18 Tagen.

Sektionsbefunde.

Nr. 1. Lunge: Zahlreiche punktförmige Blutungen, Hyperämie, kein Ödem. Leber: Groß, braunrot, deutliche Läppchenzeichnung.

Nr. 2. Geringes Lungenödem. Hyperämie und punktförmige Blutungen. Speicheldrüsen vereitert.

Nr. 3. Lunge: Hyperämie, geringes Ödem, Luftröhre schwach injiziert. Herzerweiterung, Muskel schlaff. Im Herzblut seröse Flüssigkeit.

Nr. 4. Starkes Lungenödem, Hyperämie und einzelne Blutungen. Herzmuskel schlaff, Leber verfettet (Muskatnußleber).

Nr. 5. Lungenödem mittleren Grades. Blutfülle in allen Organen. Starke Enteritis.

Nr. 6. Wie Nr. 5. Lungenödem, aber keine Enteritis.

Bei zahlreichen anderen Versuchen wurden ähnliche Ergebnisse erhalten. Während des Versuches zeigen die Katzen starke Reizerscheinungen der Schleimhäute. Sie erkranken an Katarrhen der Augen und oberen Atemwege; an den Nasen ist reichliches, zum Teil eitriges Sekret zu beobachten. Die Tiere husten und magern stark ab. Bei der Sektion findet man stets Hyperämie der Lungen, bei schwereren Vergiftungen Lungenödem und Blutaustritte, gelegentlich auch Blutaustritte im Magendarmkanal.

In obigen Versuchen wurde die Substanz, in Benzol gelöst, auf das feinste zerstäubt. Bei anderen Versuchen, wo die Substanz durch Erhitzen auf einer Asbestplatte in die Form eines feinen Nebels übergeführt wurde, ergaben sich keine wesentlichen Abweichungen in der Wirkung.

Bemerkenswert erscheint beim Vergleiche der Beobachtungen an Hunden mit den Versuchen an Katzen die relativ große Widerstandsfähigkeit der Hunde. Während diese Tiere erst nach Einatmung erheblicher Mengen zugrunde gehen, erliegen die Katzen den Folgen der Einatmung schon sehr geringer Konzentrationen.

Tabelle XIV.
Einatmung von Diphenylarsinchlorid.
Versuche an Hunden (Gattner).

Nr.	Körpergewicht kg	Konzentration cmm/cbm c	Zeit in Minuten t	Produkt c t	Erscheinungen
1	5,55	200	20	4000	Während des Versuchs Augen- und Nasenreiz, Würgen und Brechreiz, Tier überlebt.
2	8,2	200	30	6000	Während des Versuches andauerndes Bellen. Erbrechen nach 20 Minuten. Die Augen bleiben offen. Das Tier erkrankt und magert ab. Niest und hüstelt in den folgenden Tagen häufig. Überlebt aber wochenlang.
3	8,05	200	40	8000	Während des Versuchs Augen- u. Nasenreiz, später Brechreiz. Tier erkrankt, aber überlebt.
4	20,15	200	40	8000	Das Tier erkrankt schwerer als das vorhergehende. Am folgenden Tag starke Speichelsekretion. Schluckbeschwerden, Husten, große Mattigkeit. 1 Woche lang fieberhafte Bronchopneumonie, Zahnfleisch geschwollen. Nach 3 Wochen beginnende Erholung.
5	9,4	200	50	10000	Im Versuch Bellen, Fluchtversuche: nach 18 Min. Erbrechen, nach 30 Min. Kotentleerung. 3 Stunden nach dem Verschuch schwere Erkrankung mit Atemnot, Brechreiz, Speichelfluß. Tod nach 2 Tagen.
6	9,25	200	60	12000	Während des Versuches andauerndes Bellen u. heftigste Reizerscheinungen. Schwere Erkrankung. Tod nach 4 Tagen.

Sektionsberichte.

Nr. 5. Lunge stark vergrößert, hochgradiges Lungenödem. Hyperämie. In der Pleurahöhle blutig-seröses Exsudat. Keine Eiterung. Luftröhre voll schaumiger Flüssigkeit. Herz: Grau, gefüllt mit dünnflüssigem Blut, Cruor und Speckgerinnsel, Herzklappen verdickt mit entzündlichen Auflagerungen.

Magenschleimhaut injiziert, vereinzelte Blutaustritte. Leber und Milz sehr blutreich. Niere: Rinde und Mark dunkelviolett, mit Blutungen. Auch in der Rinde der Nebennieren punktförmige Blutaustritte.

Nr. 6. Lunge: Ödem mit ausgedehnten punktförmigen und flächenhaften Blutungen. In der Luftröhre einzelne Blutungen und pseudomembranöse Auflagerungen. Herz erweitert, prall gefüllt, in beiden Kammern flüssiges Blut, Cruor und Speckgerinnsel.

Ähnlich wie die Hunde verhalten sich Affen, wie sich aus folgenden Versuchen ersehen läßt.

Tabelle XV.

Einatmung von Diphenylarsinchlorid.

Versuche an Affen (kleine Makaken von 2,5—2,8 kg Körpergewicht [Flury, Wachtel, Gattner]).

Nr.	Konzentration cmm/cbm c	Zeit in Minuten t	Produkt ct	Erscheinungen
1	100	30	3 000	Verhalten im Versuch: Dauernde Fluchtversuche. Anfangs Augenreiz und Nasenreiz. Das Tier leckt sich das Maul und wischt sich häufig die Nase. Nach 15 Min. Husten. Fortwährendes Beißen und Kauen am Gitter. Der Augenreiz bleibt schwach. Nach dem Versuch starke Sekretion aus Nase und Maul. Husten. Nach 1 Stunde Erbrechen. Im Anschluß an den Versuch keine deutlichen Erkrankungserscheinungen.
2	100	40	4 000	Während des Versuches sofort Blinzeln, Niesen, Augenwischen. Nach 1 Min. Unruhe, Husten, starker Rachenreiz. Nach 2 Min. andauernder Brechreiz und häufiges Kauen. Der Augenreiz bleibt schwach. Der Husten verstärkt sich und das Tier erbricht etwa ein dutzendmal sehr heftig. Am folgenden Tag besteht starker Katarrh mit eitriger Nasensekretion und geringer Freßlust. Schon nach 2 Tagen erscheint das Tier bis auf die katarrhalischen Erscheinungen wieder normal, munter und gefräßig.
3	200	30	6 000	Verhalten im Versuch ähnlich wie vor. Fluchtversuche, starke Reizerscheinungen, Husten und wiederholtes Erbrechen. Zwinkert nur zeitweilig mit den Augen. Nach dem Versuch Würgen und Erbrechen. Augen bleiben vorübergehend geschlossen. Die Atmung ist etwas erschwert, leicht beschleunigt (50), unregelmäßig. Sehr leichte Erkrankung, nach 3 Tagen wieder gute Freßlust und normales Verhalten.
4	200	50	10 000	Im Versuch ähnlich wie vorher. Augen bleiben stets offen, werden aber öfters gerieben und häufiger geschlossen als normal. Starkes Würgen und Erbrechen. Nach leichter Erkrankung innerhalb 1 Woche völlige Erholung.

Im Verlaufe der Krankheit erfährt das Blutbild bei den Affen charakteristische Verschiebungen. Besonders auffallend ist die Vermehrung der Leukocyten von normalerweise 10 000 bis auf 19 000 bzw. 28 700, also bis zum dreifachen des Normalwertes (K. Wachtel).

Bei allen diesen Versuchen wurden gleichzeitig mit den Affen auch Katzen in die Versuchsräume eingesetzt. Dieselben gingen ausnahmslos an den Folgen der Einatmung im Laufe der nächsten Wochen unter schweren Erkrankungen der Lunge zugrunde.

Es ergibt sich daraus, daß Katzen gegen derartige lungenreizenden Substanzen weniger widerstandsfähig sind als andere Säugetiere.

Wirkung von Diphenylarsinchlorid auf das Auge.

Wie schon aus zahlreichen Beobachtungen an Menschen hervorgeht, ist die Augenschädigung durch einmalige oder kurzdauernde Einwirkung von Dämpfen oder Nebeln dieser Substanz im Verhältnis zu der Wirkung vieler niederer flüchtiger Arsenverbindungen gering. Die Substanz ist auch erheblich weniger gefährlich für das Auge als Dichloräthylsulfid. Dauernde Schädigungen oder erkennbare Veränderungen, wie z. B. Hornhauttrübung wurden bei den Versuchen mit Einatmung in keinem Falle beobachtet. Selbst wenn beim Menschen konzentriertes Diphenylarsinchlorid in das Auge gelangt, so entstehen bei sofortiger Behandlung, z. B. wiederholte und gründliche Auswaschung mit 0,25 proz. Sodalösung, meist keine dauernden Schädigungen, und die Folgen beschränken sich auf vorübergehende, mit etwa einen Tag anhaltenden heftigen Schmerzen verbundene Entzündungen. Anders verhalten sich jedoch die Augen, wenn Menschen tage- und wochenlang in einer Atmosphäre, die mit Dämpfen der Substanz erfüllt sind, arbeiten. So ist häufig in Fabriken und Lagerräumen die Beobachtung gemacht worden, daß empfindliche Personen durch die Einwirkung von Konzentrationen, die an sich noch keinerlei akute Reizerscheinungen machen, an sehr lästigen und lange Zeit andauernden Augenentzündungen erkranken, die sich vor allem in verstärkter Tränensekretion, hochgradiger Lichtscheu, Unfähigkeit zum Lesen und sehr leichter Ermüdbarkeit der Augen äußern.

Über die Wirkung von Diphenylarsinchlorid auf die Haut.

Das Diphenylarsinchlorid zeigt ähnlich wie das Äthylarsindichlorid intensive Reizwirkung nicht nur auf Schleimhäute, sondern auch auf die Haut. Wenn sich Personen mit empfindlicher Haut, besonders weibliche oder junge Individuen in Räumen aufhalten, in denen dampfförmiges Diphenylarsinchlorid vorhanden ist, so dringen die Dämpfe zunächst ohne Reizerscheinungen oder besonderes Schmerzgefühl zu verursachen, durch die Poren, und es entstehen nach Ablauf einiger Stunden Anschwellungen, die sehr großen Umfang annehmen können. Diese Hautschwel-

lungen kehren oft nach Wochen, selbst nach Monaten wieder. Blasenbildung durch Dampfeinwirkung wird zum Unterschied von anderen hautreizenden Substanzen wie z. B. Dichloräthylsulfid, nicht beobachtet. Kommt jedoch die Substanz in fester oder flüssiger Form mit der äußeren Haut in Berührung, so entstehen fast immer schwerere, mit Gewebsschädigung verbundene Entzündungen. Die Intensität der Wirkung ist dabei von der individuellen Empfindlichkeit sehr abhängig. Relativ häufig wird weiter eine abnorme Überempfindlichkeit beobachtet, die sich durch mehrfache Einwirkung der Substanz noch erheblich steigern kann. Solche einmal von stärkeren Hautschädigungen betroffenen Individuen erkranken auch durch die minimalsten, nicht mehr bemerkbaren Spuren des Stoffes. Es entstehen hierbei Entzündungserscheinungen verschiedenen Grades, in der Regel Rötung und starke Schwellungen, besonders im Gesicht und an den Augenlidern. Auch monatelang dauernde fast jeder Behandlung trotzende Fälle von Dermatitis mit Nekrose der Epidermis und Blasenbildung sind bekannt geworden. Diese Beobachtungen stehen in Gegensatz zu der bei vielen Personen eintretenden leichten Gewöhnung gegen die Reizwirkung der Dämpfe. So können manche Arbeiter wochen- und monatelang in Räumen tätig sein, in denen ein für normale Menschen schon nach wenigen Minuten unerträglicher Reiz vorhanden ist.

Die Symptome der Hauterkrankung bei normal empfindlichen Personen stellen sich nach wenigen Stunden ein und bestehen in ödematöser, entzündlich geröteter, an Erysipel erinnernder Infiltration kleinerer oder größerer Hautbezirke. Meist treten dieselben unregelmäßig angeordnet, am häufigsten im Gesicht, am Halse, an den Händen und besonders an den Seitenflächen der Finger auf. Mit der entzündlichen Schwellung ist ein unangenehmer quälender Juckreiz und das Gefühl des Brennens verbunden. Kommen größere Mengen der flüssigen Substanz auf die Haut, so entstehen sofort stärkere Schmerzen. Im weiteren Verlaufe der Hautschädigung kommt es zur Bildung von Blasen, die zuweilen sehr ausgedehnt sind, aber nur geringe Neigung zur Vereiterung und zu Gewebseinschmelzung in der Tiefe aufweisen. Die unter den Blasen entstehenden Wundflächen heilen im allgemeinen glatt und relativ schnell ohne stärkere Verschorfung ab. Auf die äußere Haut gelangtes Diphenylarsinchlorid kann durch Abwischen der Hautstelle mit Chlorkalkbrei unschädlich gemacht werden.

Versuche an Menschen.

Zum Vergleiche der Hautwirkung des Diphenylarsinchlorids mit der Wirkung anderer hautschädigender Substanzen wurden systematische Untersuchungen auch am Menschen vorgenommen. Hierbei wurden Lösungen von Diphenylarsinchlorid in verschiedenen organischen Lö-

sungsmitteln auf die Haut aufgetragen. Zur Abgrenzung der benetzten Fläche wurde jeweils ein Deckglas von bestimmter Größe auf die Haut aufgedrückt. Sehr empfindliche Menschen zeigen noch nach geringen Bruchteilen eines Milligramms Hautrötung und unter Umständen Blasenbildung. Bei normalen Menschen sind aber diese Mengen in 1 proz. oder $1^0/_{00}$igen Lösungen der Substanz in flüssigem Paraffin ohne erkennbare Wirkung. Die Grenze der Empfindlichkeit liegt bei der Haut des Unterarms bei normalen Personen etwa bei $^1/_2$ mg des flüssigen unverdünnten Diphenylarsinchlorids pro Quadratzentimeter. Über die Erscheinungen bei Einwirkung ähnlicher Mengen gibt folgender Versuch Auskunft.

Versuch Nr. 6 (Bacharach).

Auf ein Deckglas von $1^1/_2$ cm Seitenlänge wird 1,5 mg flüssiges Diphenylarsinchlorid aufgebracht und das Deckglas auf die Beugeseite des Unterarmes für die Dauer von 15 Minuten gleichmäßig aufgelegt. Auf den Quadratzentimeter Haut treffen also 0,6 mg.

Verlauf: Nach 6 Stunden Rötung, besonders an den Haarfollikeln. Am nächsten Morgen ist die Rötung 1 cm weit in der Umgebung ausgebreitet. Die Hautstelle ist druckempfindlich und leicht geschwollen. Die Entzündungserscheinungen bestehen 3 Tage lang und gehen vom 4. bzw. 5. Tage wieder langsam zurück. Am 11. Tage sind die Hautveränderungen völlig verschwunden, ohne erkennbare Schädigung zu hinterlassen.

Bei Versuchen an anderen Personen mit größeren Mengen, 1 und 5 mg, kam es zur Bildung von Brandblasen.

Versuche an Tieren.

Die hautschädigende Wirkung des Diphenylarsinchlorids ist bei Tieren wegen der dichten Behaarung wenig ausgesprochen. Es gelingt aber leicht, auch hier die intensive Wirkung der Substanz zu prüfen, wenn man die betreffende Stelle rasiert oder durch chemische Mittel (wie Schwefelstrontium u. dgl.) enthaart. Schon 5 mg verursachen bei Katzen sehr erhebliche Entzündung mit Gewebsnekrose. Die Aufbringung eines Tropfens konzentrierter ätherischer Lösung von Diphenylarsinchlorid, entsprechend 10 mg, auf enthaarte Hautstellen am Rücken oder am Halse von Katzen bewirkte eine deutliche Verhärtung am nächsten Tage. Nach 2 Tagen näßten die betupften Stellen und es entstanden Blasen, Blutaustritte und Borkenbildung. Die Wundsekretion dauerte durchschnittlich 1 Woche lang an. Hierauf trat normale Heilung unter dem gebildeten trockenen Schorf ein.

Am Kaninchenohr bewirkt die Auftragung von 5—10 mg starke Entzündungserscheinungen mit Schwellung des ganzen Ohres. Häufig heben sich auch in der Umgebung der benetzten Stellen große Blasen ab. Nach wenigen Tagen bildet sich eine dicke Borke, und es tritt unter allmählicher Abnahme der Schwellung Heilung ein. Völlige Perforation

des Ohres, wie sie beim Äthylarsindichlorid beschrieben worden ist (vgl. S. 547), wurde bei Diphenylarsinchlorid niemals beobachtet. Dies kann als Beweis dafür dienen, daß der letztgenannten Verbindung eine weniger heftige Wirkung, insbesondere eine geringere Tiefenwirkung zukommt als dem leicht flüchtigen und auch viel leichter löslichen Äthylarsindichlorid.

Wirkung von Diphenylarsinchlorid auf Frösche.

Die Haut der Frösche ist gegen die reizenden Dämpfe aller flüchtigen Arsenverbindungen außerordentlich empfindlich (Th. A. Maass). Je nach dem Grade der Flüchtigkeit werden die Dämpfe von der feuchten Haut mehr oder weniger leicht aufgenommen und es kommt neben intensiven lokalen Reizwirkungen auch unter Umständen zu schwerer resorptiver Vergiftung.

Leitet man einen Luftstrom, der bei gewöhnlicher Temperatur mit Diphenylarsinchlorid gesättigt ist und im Kubikmeter etwa $^1/_3$ mg der Substanz enthält, durch eine gewöhnliche Froschglocke, so treten schon nach kurzer Zeit bei den Fröschen Reizerscheinungen, vermehrte Hautsekretion und Lähmungserscheinungen ein, die nach einigen Stunden immer deutlicher werden. Die Tiere ertragen nach 2—3 Stunden Rückenlage und sterben nach etwa 6 Stunden oder im Laufe des Tages. Die Körperhaut, besonders am Bauche, ist stark gerötet, die Epidermis mazeriert und löst sich leicht ab. Das Herz wird schlaff und steht in Diastole still. Die Eingeweide erscheinen sehr blutreich, der Darmkanal ist gerötet, die Lungen braunrot bis schwärzlich verfärbt.

Noch stärkere Entzündungserscheinungen treten auf, wenn man die Frösche in verdünnten wässerigen Lösungen der Substanz sitzen läßt. Bei einer Verdünnung von 1 : 10 000 werden die Tiere schon nach 5 Minuten sehr unruhig und sondern vermehrtes Hautsekret ab. Im Laufe des Tages gehen sie zugrunde. Die Körperhaut ist rot gefärbt und leicht zerreißbar. Die Muskeln sind ödematös, in den Eingeweiden, die zum Teil eigenartig verfärbt sind (z. B. schiefergraue Verfärbung der Leber oder Schwarzfärbung der Lunge) finden sich Blutaustritte. Auch nach Einsetzung in 100 ccm einer Lösung von 1 : 100 000 gingen Temporarien im Laufe von 2 Wochen zugrunde.

Aus diesen Beoachtungen ergibt sich, daß der Frosch gegen allerkleinste Mengen ähnlicher Reizstoffe von ganz ungewöhnlicher Empfindlichkeit ist. Man kann durch Versuche an Fröschen so geringe Reizstoffkonzentrationen erkennen, die an den menschlichen Schleimhäuten nicht mehr wahrnehmbare Wirkungen äußern. Die Erklärung liefert die schleimhautähnliche Beschaffenheit der leicht resorbierenden feuchten Körperhaut dieser Tiere.

Im engsten Zusammenhang mit diesen Feststellungen stehen Beobachtungen über die Wirkung des Diphenylarsinchlorids und verwandter Verbindungen gegen Wassertiere. Hierüber soll im folgenden noch berichtet werden (vgl. unten S. 568).

Einspritzung von Diphenylarsinchlorid unter die Haut.

Nach der Einatmung des Dampfes kommt es zu lokalen Schädigungen der Atemwege und daraus hervorgehenden, mehr oder weniger lang dauernden Erkrankungen. Eine zahlenmäßige Feststellung der Giftwirkung ist bei der schweren Resorption des Giftes und dem langsamen Krankheitsverlauf mit Schwierigkeit verbunden. Es wurden deshalb auch einige Versuche angestellt, bei denen Katzen die Substanz in verdünntem Alkohol bzw. in Öl gelöst, subcutan eingespritzt wurde. Die Ergebnisse sind aus der folgenden Tabelle zu entnehmen.

Tabelle XVI.
Einspritzung von Diphenylarsinchlorid unter die Haut.
Versuche an Katzen.

Nr.	Injizierte Menge pro Kilogramm Körpergewicht mg	Erscheinungen
1	0,5	Tod nach 9 Tagen. Sektion: Lungenblutungen. Hepatisation der Unterlappen.
2	1	Tod nach 9 Tagen. Mäßiges Lungenödem, Emphysem, Lungenblutungen.
3	5	Tod nach 7 Tagen. Lungenödem, ausgedehnte Blutungen, blutiges Pleuraexsudat, Herzmuskelblutungen.
4	10	Tod nach 5 Tagen. Geringes Lungenemphysem, kein Lungenödem. Vereinzelte Lungenblutungen. Leberverfettung.
5	15	Tier erkrankt schwer und wird nach 19 Tagen getötet. Starkes Lungenemphysem. Kein Ödem. Blutungen in der linken Lunge.

Deutliche akute Vergiftungserscheinungen treten erst nach Einspritzung von 10—15 mg pro Kilogramm Körpergewicht auf und bestehen in Speichelfluß, Anzeichen von Übelkeit und Erbrechen. Wie es scheint ist die Injektionsstelle zunächst nicht schmerzhaft. Im Laufe der nächsten Tage bilden sich jedoch Abscesse und eitrige gelbweiß gefärbte Nekrosen im Unterhautzellgewebe von geringer Ausdehnung. Charakteristische Krankheitssymptome sind, abgesehen von Kurzatmigkeit und verminderter Freßlust, nicht vorhanden. Die Wirkung der Substanz äußert sich also auch hier zunächst in lokaler Zerstörung der Gewebe an der Applikationsstelle und in der Folge in einer langsamen allmählich zum Tode führenden Erkrankung. Besondere Beachtung verdient der

Umstand, daß es auch bei Einspritzung unter die Haut, wie bei vielen anderen flüchtigen Reizstoffen, z. B. halogenierten Ameisensäure- und Essigsäureestern, Chlorpikrin usw. zu Lungenschädigungen, besonders Lungenödem und zu Lungenemphysem kommt. Eine Einatmung von Dämpfen ist bei diesen Versuchen mit absoluter Sicherheit ausgeschlossen. Bei dem beobachteten Lungenödem handelt es sich sicherlich nicht um ein Versagen des Kreislaufs, sondern um Capillarschädigung in der Lunge.

Einverleibung von Diphenylarsinchlorid in den Magen.

Um das Verhältnis der Giftwirkung organischer Arsenverbindungen zur Wirkung des Arseniks zu ermitteln, wurden von uns wiederholt vergleichende Untersuchung mit Verfütterung solcher Substanz an Tieren angestellt. Die Ergebnisse waren jedoch bei Einverleibung höherer Mengen stets wechselnd und unsicher, weil die verwendeten Versuchstiere in der Regel erbrachen. Genauere Resultate wurden bei Verwendung von Tieren erzielt, die nicht erbrechen können. Für Kaninchen ergab sich eine tödliche Dosis von 0,1 g per os. Bei Katzen und Hunden ließ sich dagegen die zur tödlichen Vergiftung hinreichende Menge durch den einfachen Fütterungsversuch nicht bestimmen, wie aus folgender Zusammenstellung hervorgeht.

Tabelle XVII.
Verfütterung von Diphenylarsinchlorid.
(O. Gros, J. Gattner, F. Zernik.)

Nr.	Versuchstier	Körpergewicht kg	Giftmenge g	Art der Darreichung	Ergebnis
1	Hund	4,5	0,01	10% alkoh. Lösg. auf Fleisch	Keine Vergiftungserscheinungen.
2	Hund	6,6	0,01	do.	Nach 1 Stunde Erbrechen, sonst keine Erscheinungen.
3	Katze	2,0	0,01	do.	Normales Befinden.
4	Katze	2,3	0,01	do.	,, ,,
5	Hund	4,5	0,08	do.	Keine Vergiftungserscheinungen.
6	Hund	6,5	0,08	do.	Normales Befinden.
7	Hund	6,0	0,15	Feste Substanz mit Fleisch.	Nach 10 Min. Erbrechen. Erbrochenes wird auch im Hunger nicht wieder aufgenommen. Weiteres Befinden normal
8	Hund	10,0	0,15	do.	do.
9	Hund	6,0	0,1	do.	Erbricht nach $1^1/_4$ Stunden. Weiteres Befinden o. B.
10	Hund	10,0	0,15	do.	Nach mehreren Stunden Erbrechen, keine Vergiftungserscheinungen.

Auch aus diesen Versuchen ergibt sich die starke lokale Reizwirkung der Substanz auf die Magenschleimhaut. Infolge des Erbrechens kann es

auch bei den höheren Dosen nicht zu resorptiven Vergiftungserscheinungen kommen.

Bei den Kaninchen, die nach Einflößen tödlicher Mengen gewöhnlich im Laufe eines Tages zugrunde gehen, zeigen sich bei der Sektion die Folgen der schweren Reizung der Verdauungsorgane in Schwellungen und Blutaustritten in der Schleimhaut des Magens und der Därme.

Die Wirkung des Diphenylarsinchlorids ist ebensowenig wie die anderer arsenhaltiger organischer Chlorverbindungen auf eine hydrolytische Abspaltung von Salzsäure zurückzuführen. Es liegen also ganz ähnliche Verhältnisse vor, wie sie auf S. 548 beim Äthylarsindichlorid geschildert worden sind.

Auch hier entsteht durch Einwirkung von Wasser eine noch sehr wirksame Verbindung, das Diphenylarsinoxyd $(C_6H_5)_2 \cdot AsOAs(C_6H_5)_2$. Es ist von sehr geringer Flüchtigkeit. Sein Siedepunkt beträgt bei 12 mm etwa 250°. Die Substanz, die bei 93° schmilzt, ist in Wasser so gut wie unlöslich, in organischen Lösungsmitteln dagegen leicht löslich. In fein zerstäubter Form bewirkt sie, wenn auch etwas schwächer wie die Chlorverbindung, Nasen-, Rachen- und Brustreiz, verstärkte Nasensekretion und Kopfdruck mit ähnlichen Nachwirkungen wie beim Diphenylarsinchlorid.

Im folgenden soll nur noch eine Verbindung, die im Kriege als Kampfmittel in großem Umfang verwendet worden ist, ausführlicher behandelt werden, nämlich das dem Diphenylarsinchlorid nahestehende Diphenylarsincyanid.

Diphenylarsincyanid (Blaukreuz-Stoff Clark II).

Formel: $(C_6H_5)_2AsCN$, Molekulargewicht 255, spezifisches Gewicht 1,45, Schmelzpunkt 31,45°.

Farblose kristallinische Verbindung, die sich in den meisten organischen Lösungsmitteln auflöst, zum Unterschied vom Diphenylarsinchlorid aber mit Wasser sich kaum zersetzt. Bei einem großen Überschuß von Wasser tritt nach einer Stunde bei Zimmertemperatur nur sehr geringe Spaltung ein. Ihre Flüchtigkeit ist noch geringer als die des Chlorides. Sie beträgt bei 20° etwa 0,1 mg/cbm. Sie läßt sich wie die Chlorverbindung leicht in die Form feinster Nebel überführen.

Die Giftwirkung bei Tieren entspricht im allgemeinen der Wirkung des Diphenylarsinchlorids. Auf die Wiedergabe von Versuchsprotokollen kann daher verzichtet werden.

Die Reizwirkung dieser Verbindung ist dagegen weit stärker als die der Chlorids. Auch die Nachwirkungen treten viel intensiver auf und halten längere Zeit an. Da sie zu den stärksten bisher bekannten Reizstoffen gehört, sollen ihre Wirkungen auf den Menschen etwas ausführlicher geschildert werden, als es bei den bisher behandelten Arsenverbindungen der Fall war.

Über die Reizwirkung von Diphenylarsincyanid am Menschen.

In einem luftdichten Gasraum von 12 cbm Inhalt, dessen Wandungen nur aus Glasscheiben, Porzellan- und Steinp'ättchen bestanden, wurden Lösungen der Substanz in Hexahydrobenzol mit Hilfe von Druckluft auf das feinste zerstäubt. In diesen Raum, der zur Vermeidung von Gasverlusten noch mit zwei Schleusenräumen versehen war, begaben sich die Versuchspersonen, um die untere Grenze der Wahrnehmbarkeit festzustellen. Acht verschiedene Personen stellten bei einer Konzentration von 0,005 mg/cbm deutlichen Geruch fest. In einem zweiten Versuch, bei welchem 0,01 mg/cbm zerstäubt worden waren, traten schon nach kurzer Zeit schwache Reizerscheinungen auf. Der Kürze halber sollen hier nur die von einer einzigen Versuchsperson wahrgenommenen Wirkungen beschrieben werden. Die Person (St.) zeigte gegen Reizstoffe die normale Empfindlichkeit eines gesunden Menschen.

Versuch Nr. 7 (6852).

Konzentration 0,01 mg/cbm, sonnige Witterung, Temperatur 17,5°, Luftfeuchtigkeit 52%.

Sofort beim Betreten des Raumes deutliche Geruchsempfindung. Nach 20 Sekunden beginnende, nach 1 Minute deutliche Reizempfindung in der Nase. Nach 1 Min. 35 Sek. beginnender Rachenreiz; nach 5 Min. 30 Sek. vermehrte Nasensekretion; nach 7 Min. 30 Sek. Speichelfluß; nach 9 Min. Niesen. Die Versuchsperson verläßt nach 10 Min. mit etwas Kopfdruck den Raum.

Versuch Nr. 8 (6862).

Konzentration 0,025 mg/cbm, sonnige Witterung, Temperatur 15°, Feuchtigkeit 68%.

Nach 50 Sek. deutlicher Nasenreiz; nach 1 Min. 20 Sek. beginnender Rachenreiz; 1 Min. 35 Sek. Niesen; 2 Min. 30 Sek. deutlicher Rachenreiz, der sich allmählich in die Tiefe erstreckt; 3 Min. 10 Sek. Druckempfindung im Kopfe; 4 Min. 40 Sek. Kieferschmerzen; nach 9 Min. 15 Sek. Druckgefühl in den Ohren.

Bei einer anderen Versuchsperson zeigten sich Kieferschmerzen nach 5 Min. 15 Sek., bei einer weiteren nach 9 Min. 50 Sek. Zahnschmerzen.

9 Personen blieben bei dieser Konzentration 10 Minuten im Raume.

Versuch Nr. 9 (6871).

Konzentration 0,05 mg/cbm, sonnige Witterung, Temperatur 16°, Feuchtigkeit 69%.

Nach 35 Sek. deutlicher Nasenreiz; nach 45 Sek. beginnender, nach 1 Min. 5 Sek. deutlicher, sich immer mehr in die Tiefe erstreckender Rachenreiz; nach 2 Min. Kopfdruck; nach 2 Min. 30 Sek. Druck auf der Brust; nach 3 Min. 10 Sek. Husten; nach 3 Min. 20 Sek. Ohrdruck; nach 4 Min. Kieferschmerzen.

Bei anderen Personen wurde beobachtet: Nach 6 Min. 30 Sek. leichter Stirnschweiß und nach 10 Min. Kieferschmerzen. Bei einer anderen Person nach 7 Min. Hitzegefühl im Kopfe und beginnende „Nervosität". Eine andere Person merkte nach 4 Min. Hitzegefühl und Ohrendruck sowie Zahnschmerzen. Zwei andere Personen berichteten über Druck im Ohr nach 3 bzw. 4 Min. Zahnschmerzen traten in weiteren 2 Fällen nach 7 Min. auf.

Nur bei einer einzigen Person war Augenreiz (nach 3 Min.) vorhanden.
Sämtliche 9 Versuchspersonen verließen den Raum nach 5—10 Min.

Versuch Nr. 10 (6880).

Konzentration 0,075 mg/cbm, sonnige Witterung, Temperatur 16,5°, Feuchtigkeit 64%.

Schon nach 10 Sek. Nasenreiz, nach 15 Sek. beginnender, immer stärker werdender Rachenreiz; nach 2 Min. Husten, nach 2 Min. 10 Sek. Kieferschmerzen; die Versuchsperson verläßt unter deutlichem Druckgefühl auf der Brust bei verstärkter Nasensekretion und starkem Speichelfluß noch vor Ablauf von 3 Min. den Raum.

Bei anderen Personen trat der Ohrdruck nach 2,3 und 5 Min. auf. Zahnschmerzen nach 4 bzw. 6 Min. Augenreiz wurde von 2 Personen festgestellt.

Sämtliche 8 Personen verließen nach 3—5 Min. wegen zunehmender Beschwerden den Raum.

Versuch Nr. 11 (6906).

Konzentration 0,1 mg/cbm, Witterung: bewölkt, windig. Temperatur 14,5°, Feuchtigkeit 62%.

Bereits nach 10 Sek. beginnender, sich allmählich verstärkender Nasenreiz; nach 15 Sek. Rachenreiz; nach 1 Min. Husten, darauf verstärkter Druck auf der Brust; nach 1 Min. 50 Sek. starker Speichelfluß und profuse Nasensekretion. Die Person verläßt nach 2 Min. den Versuchsraum. Als Nachwirkung wird Druck auf der Brust, im Kopfe und in den Ohren sowie starke Zahnschmerzen empfunden.

Ähnliche Erscheinungen in entsprechender Reihenfolge auch bei den übrigen Versuchspersonen. Augenreiz wird in einem Falle nach 1 Min. 20 Sek., in einem anderen nach 1 Min. 30 Sek. festgestellt. Von Nachwirkungen werden in einem Falle Zahnschmerzen, die sich dauernd verstärken, angegeben.

Alle Personen verlassen vor Ablauf von 5 Min., meistens schon nach 2 Min., den Raum.

Versuch Nr. 12 (6914).

Konzentration 0,25 mg/cbm, Witterung etwas wolkig, zum Teil Sonne, Wind. Temperatur 15°, Feuchtigkeit 53%.

Die Reizerscheinungen treten bereits nach 5—10 Sek. auf. Schon nach 1 Min. tiefer Rachenreiz und Husten. Als Nachwirkung werden angegeben starker Druck im Kopfe, Kopfschmerzen, Ohrenschmerzen, Zahn- und Kieferschmerzen.

Sämtliche Versuchspersonen verlassen den Raum nach 1 bzw. $2^1/_2$ Min.

Versuch Nr. 13 (6920).

Konzentration 0,5 mg/cbm, Witterung bedeckt, kühl. Temperatur 11°, Feuchtigkeit 63%.

Es werden nur Nasen-, Rachen- und Brustreiz, Husten und Speichelfluß beobachtet, da fast alle Personen den Raum vor Ablauf 1 Min. verlassen. Die Nachwirkung besteht in Druckgefühl, Schmerzen im Kopfe und Zahnschmerz.

Versuch Nr. 14 (6936).

Konzentration 1 mg/cbm, Witterung sonnig und klar, Temperatur 11°, Feuchtigkeit 68%.

Nur Nasen-, Rachen- und Brustreiz; letzterer als besondere Tiefenwirkung empfunden. Augenreiz wird wegen der kurzen Zeit nicht beobachtet. Sämtliche Beobachter verlassen bereits nach 25—50 Sek., zum Teil mit starkem Husten, den Raum.

Versuch Nr. 15 (6976).

Konzentration 2,5 mg/cbm, Witterung sonnig, Temperatur 19°, Feuchtigkeit 58%.

Sofortiger starker Reiz in der Nase, im Rachen und auf der Brust. Schmerzgefühl bis tief in der Brust. Alle Beobachter bleiben nur einen Atemzug lang im Versuchsraum.

Versuch Nr. 16 (7001).

Konzentration 5 mg/cbm, Witterung trübe, Temperatur 16,5°, Feuchtigkeit 69,5%.

Reizerscheinungen wie beim vorigen Versuch, doch mit erheblich stärkerer Nachwirkung. Die Beobachter bleiben auch hier nur einen Atemzug lang im Versuchsraum.

Versuch Nr. 17 (7010).

Konzentration 10 mg/cbm, Witterung sonnig, Temperatur 21°, Feuchtigkeit 46,5%.

Alle 9 Beobachter bemerken sofort sehr starke Reizerscheinungen. Augenreiz in keinem Falle. Die Nachwirkung ist sehr stark und dauert etwa 1 Stunde lang an.

Aus den Versuchen ergibt sich, daß in allen Fällen am frühesten der Nasenreiz, hierauf der Rachenreiz und dann erst Kopfdruck, Ohrenschmerzen, Zahn- und Kieferschmerzen auftreten. Die Wahrnehmbarkeit für Diphenylarsincyanid beginnt bereits bei einer Konzentration von 0,005 mg im Kubikmeter; sie ist also hundertmal schwächer als beim Mercaptan, bei dem sie 0,00005 mg/cbm beträgt. Unter allen bisher untersuchten Reizstoffen aus der Gruppe des Arsens hat Diphenylarsincyanid die stärkste Reizwirkung beim Menschen. Schon ein Aufenthalt in einer Konzentration von 0,01 mg/cbm, also $\frac{1}{100\,000\,000}$ g im Liter Luft, ist mit sehr unangenehmen Reizwirkungen verbunden.

Sonstige aromatische Arsenverbindungen.

Qualitativ ganz ähnlich wie die im vorhergehenden Abschnitt näher geschilderten zwei Stoffe, nur in der Stärke mehr oder weniger verschieden, wirkt eine große Anzahl von aromatischen Arsenverbindungen. Es wurden weit über 100 solcher Substanzen, darunter viele neue, bisher noch nicht bekannte Verbindungen pharmakologisch untersucht. Dem Diphenylarsinchlorid und dem Diphenylcyanid entsprechen in ihren Wirkungen zum Beispiel die analog gebauten Brom-, Jod- und Fluorderivate sowie das Sulfid und das Rhodanid. Das Diphenylarsintrichlorid wirkt bereits wesentlich schwächer. Wie es scheint findet im Organismus bei dieser Verbindung Reduktion statt, die sich durch eine spät auftretende starke Nachwirkung zu erkennen gibt. Das Phenylarsin $C_6H_5AsH_2$ äußert relativ geringe Giftwirkung. Das Phenylarsinoxyd ist in seiner Reizwirkung den ähnlich gebauten Verbindungen der Fettreihe, z. B. dem Methyl- und Äthylarsinoxyd, weit überlegen. Auch hier ist auffallend die große Latenzzeit bis

zum Eintritt der Wirkung. Dem Diphenylarsinimid kommt keine lokale Reizwirkung zu. Auch die Diphenylarsinsäuren bzw. ihre Natriumsalze haben keine Reizwirkung nach Einatmung in fein zerstäubter Form. Die typische Reizwirkung ist dagegen vorhanden bei den Estern der phenyl- und diphenylarsinigen Säure. Durch Substitution im Benzolkern des Diphenylarsindichlorids lassen sich zahlreiche Verbindungen von ähnlicher Wirkung gewinnen. Die Chlorierung bewirkt hierbei eine Abschwächung. Die Einführung der Nitrogruppe, besonders in Parastellung, eine Verstärkung der Reizwirkung[1]). Die methylierten Verbindungen, also die Tolylarsindichloride, reizen etwas schwächer. Die Alpha-Naphtylverbindungen haben stärkere Reizwirkung als die Betaverbindungen. Auch unter den neu hergestellten hochmolekularen Verbindungen, die zwei Benzolringe im Molekül enthalten, und bei kondensierten arsenhaltigen Ringsystemen ist die typische Reizwirkung der aromatischen Arsenverbindungen noch vorhanden. Substanzen, die freie Carboxylgruppen enthalten, sind als Reizstoffe so gut wie unwirksam; das gleiche gilt von vielen Aminoderivaten. Unter den untersuchten Substanzen befinden sich jedoch einige, allerdings hochmolekulare Aminoverbindungen, deren salzsaure Salze Reizwirkung auf die Schleimhäute zeigen. Die Hydroxylderivate wechseln in ihrer Wirkung je nach der Stellung des Hydroxyls.

Die organischen Antimonverbindungen weisen in ihrer Wirkung große Ähnlichkeit mit den entsprechenden Arsenverbindungen auf. So wirkt z. B. das Diphenylstibinchlorid $(C_6H_5)_2SbCl$ ganz ähnlich wie das Diphenylarsinchlorid. Es kommt bei Einwirkung der fein zerstäubten Substanz zu Nasen- und Rachenreiz, starker Tränensekretion und Husten. Nach einer auffallend großen Latenzzeit tritt auch hier eine charakteristische „Nachwirkung“ auf. Die Nasensekretion verstärkt sich noch weiter. Schließlich entstehen heftiger Niesreiz und Schmerzen auf der Brust. Das Phenylstibindichlorid $C_6H_5SbCl_2$ verursacht schmerzhafte Eiterungen und Blasenbildung auf der Haut. Überhaupt scheinen sich die Arylstibinoxyde und ihre Derivate auch

[1]) Bei dieser Substanz, dem Paranitrophenylarsindichlorid, ist vielleicht aus dem Ausfall der auf S. 541 erwähnten Reagensglasproben erwähnenswert, daß auf die Gelatinen eine deutliche Quellungswirkung, feststellbar an der Vorwölbung des Gelatinemeniscus, zu beobachten war. Eine Oxydationswirkung, erkennbar an der Bläuung der Jodkalium-Stärkegelatine, trat indessen nicht ein (im Gegensatz z. B. zu dem aliphatischen Nitrochlorid Chlorpikrin). Die Säuerung der Lackmusgelatine trat später als bei dem geprüften aliphatischen Dichlorid, dem Äthylarsindichlorid, auf, und die entstehende Rötung behielt auch nach längerer Beobachtungszeit eine wesentlich geringere Ausdehnung in die Tiefe, nur etwa $^1/_3$ der Reagensglashöhe, also immerhin bedeutend mehr als bei Diphenylarsinchlorid (vgl. S. 550).

in ihrer Wirkung auf das engste an die entsprechenden Verbindungen des Arsens anzuschließen[1]).

Vergleichende Untersuchungen.

Eine große Reihe von Versuchen hat gezeigt, daß sich der Grad der Reizwirkung zahlenmäßig nur an Menschen feststellen läßt. So kann als Maßstab die niedrigste Konzentration benutzt werden, in der für einen normalen Menschen ein längerer Aufenthalt als eine Minute

Tabelle XVIII.

Unerträglichkeitsgrenze einiger Reizstoffe für Menschen.

(Gehalt an flüssigem oder festem Reizstoff im Kubikmeter Luft.)

Nr.	Stoff	Menge	
1.	Diphenylarsincyanid	0,25	mg
2.	Diphenylarsinchlorid	1—2	„
3.	Paranitrophenylarsindichlorid	2,5	„
4.	α-Naphthylarsindichlorid	5	„
5.	Äthylarsinoxyd	5—7	„
6.	Äthylarsindichlorid	5—10	cmm
7.	Methylarsinoxyd	>5	„
8.	Kakodylcyanid	10	„
9.	Phenylarsindichlorid	10	„
10.	Benzyljodid	15	„
11.	Xylylbromid	15	„
12.	Kakodylchlorid	20	„
13.	Methylarsindichlorid	25	„
14.	Formaldehyd	25	„
15.	Kakodyloxyd	30	„
16.	Bromaceton	30	„
17.	Isocyanphenylchlorid	30	„
18.	Methylschwefelsäurechlorid	30—40	„
19.	Benzylbromid	35—40	„
20.	Bromessigsäuremethylester	45	„
21.	Äthylschwefelsäurechlorid	50	„
22.	Chlorcyan	>50	„
23.	Chlorpikrin	60	„
24.	Jodessigsäureäthylester	60	„
25.	Acrolein	70	„
26.	Chlorierte Ameisensäuremethylester	75	„
27.	Bromessigsäureäthylester	80	„
28.	Benzoylchlorid	85	„
29.	Bromcyan	85	„
30.	Allylsenföl	90	„
31.	Chloraceton	>100	„
32.	Jodaceton	>100	„
33.	Arsentrichlorid	>100	„
34.	Chlor	>150	„
35.	Ammoniak	500	„

[1]) Hans Schmidt, Die Diazosynthese aromatischer Arsen- und Antimonverbindungen. Über aromatische Antimonverbindungen. (S. 246, Übersicht über die Literatur.) Leipzig 1920, bei C. F. Winter.

unmöglich ist („Unerträglichkeitsgrenze"). Die in Tabelle XVIII S. 567 angegebenen Werte sind in ähnlicher Weise ermittelt, wie es beim Diphenylarsincyanid (S. 563) ausführlicher beschrieben ist.

Versuche an Wassertieren[1]).

In Ergänzung der Versuche an höheren Tieren und am Menschen haben sich für die Beurteilung der Giftigkeit vor allem Versuche an Wassertieren brauchbar erwiesen. Dies gilt natürlich in erster Linie für diejenigen Reizstoffe, deren hydrolytische Spaltungsprodukte noch Giftwirkung besitzen, oder die durch Wasser bei niederen Temperaturen nur langsam zerlegt werden.

Für die Untersuchung verwendet man am besten kleine etwa 1—3 g schwere Fische. Zur Aufbewahrung dienten in der Regel 100 ccm Wasser für ein Versuchstier. Die Versuchstemperatur schwankte zwischen 12—19° C. Die Fische wurden jeweils eine Stunde lang in der Giftlösung gelassen und hierauf in größere Behälter mit frischem Leitungswasser eingesetzt. Nach 24 Stunden wurden die Beobachtungen in der Regel abgeschlossen. Zur Kontrolle wurden stets gleichzeitig Fische derselben Art und Größe in entsprechenden Wassermengen unter denselben Bedingungen gehalten. Kleine Fische bleiben nach Erfahrungen aus vielen Hunderten derartiger Versuche auch in destilliertem Wasser tagelang am Leben, wenn die Temperatur niedrig ist. Parallelversuche mit destilliertem Wasser und gewöhnlichem Leitungswasser ergaben keine wesentlichen Unterschiede in der Wirkung. Läßt man die Fische bis zum Tode in den Giftlösungen, so erhält man naturgemäß andere, noch viel stärkeren Verdünnungen entsprechende Werte für die tödliche Grenzkonzentration. Das gegenseitige Verhältnis bleibt aber ein ähnliches wie bei den Versuchen mit nur einstündiger Wirkung.

Für die Untersuchung der uns hier interessierenden Substanzen ist die Prüfung am Fisch in verschiedener Hinsicht wertvoll und lehrreich. Abgesehen davon, daß sie bei den meisten Substanzen eine recht genaue Feststellung ihres Wirkungsgrades ermöglicht, gibt sie auch mancherlei Aufschluß über die besondere Natur und die Stärke der lokalen Wirkungen. Bestimmte Grade der Reizwirkung lassen sich oft bei Prüfung an verschiedenen Fischarten durch das Auftreten von vermehrtem Hautsekret erkennen, an welchem sich die im Wasser entstehenden Gasbläschen ansetzen und haften bleiben. In anderen Fällen sieht man Blutungen aus den Kiemen oder Abscheidung von flockigen Ausschwitzungen aus der Kiemengegend, die eiweißartiger Natur und in destilliertem Wasser zum Teil unlöslich sind. Manche hellfarbige Fischarten, besonders die durchscheinenden kleinen Tiere, färben sich an der ganzen Oberfläche infolge peripherer Gefäßerweiterung diffus

[1]) Die ersten orientierenden Versuche wurden von Herrn Dr. Th. A. Maass ausgeführt.

rötlich oder es entstehen durch Blutaustritte in der Körperhaut oder in den Flossen rote Flecken. Infolge der lokalen Gewebsschädigung

Tabelle XIX.
Giftwirkung von Arsenverbindungen bei Fischen.

Nr.	Substanz	Formel	Tödliche Grenzkonzentration	Versuchstiere
1	Arsensäure (Natriumsalz)	H_3AsO_4	1 : 300	Bitterlinge, Stichlinge, Ellritzen, Kaulquappen
2	Neosalvarsan	—	1 : 2000	Karpfen, Ellritzen, Bitterlinge
3	Atoxyl	—	1 : 2000	Ellritzen, Bitterlinge
4	Triphenylarsin	$(C_6H_5)_3As$	1 : 10 000	Ellritzen, Stichlinge (Kaulquappen 1 : 15 000)
5	Arsensäure	H_3AsO_4	$>$1 : 2000 $<$1 : 4000	Bitterlinge, Ellritzen Stichlinge
6	Arsenige Säure	As_2O_3	1 : 2000 u. 1 : 4000	Bitterlinge, Stichlinge, Ellritzen
7	Arsenige Säure (Natriumsalz)	As_2O_3	1 : 4000	Bitterlinge, Stichlinge, Ellritzen
8	Arsentribromid	$AsBr_3$	1 : 10 000	Kaulquappen
9	Arsentrichlorid	$AsCl_3$	1 : 15 000	Karpfen, Ellritzen, Kaulquappen
10	Methylarsinoxyd	$CH_3 \cdot AsO$	1 : 20 000	Stichlinge, Ellritzen
11	Äthylarsinoxyd	C_2H_5AsO	1 : 60 000	Karpfen, Ellritzen, Bitterlinge
12	Äthylarsindichlorid	$C_2H_5AsCl_2$	1 : 75 000	Ellritzen, Bitterlinge
13	Dimethylarsinoxyd	$\left.\begin{matrix}(CH_3)_2As\\(CH_3)_2As\end{matrix}\right>O$	1 : 75 000	Ellritzen, Karpfen (Kaulquappen 1 : 100 000)
14	Kakodylrhodanid	$(CH_3)_2As \cdot SCN$	1 : 75 000	Ellritzen, Karpfen
15	Kakodylcyanid	$(CH_3)_2As \cdot CN$	1 : 75 000	Ellritzen, Karpfen (Kaulquappen über 100 000)
16	Diäthylarsinchlorid	$(C_2H_5)_2AsCl$	1 : 125 000	Karpfen, Ellritzen, Bitterlinge
17	Phenylarsindichlorid	$C_6H_5AsCl_2$	1 : 500 000	Ellritzen, Bitterlinge
18	α-Naphtylarsindichlorid	$C_{10}H_7AsCl_2$	1 : 1 000 000	Karpfen, Ellritzen (Bitterlinge 1 : 10 000 000)
19	Diphenylarsinoxyd	$[(C_6H_5)_2As]_2O$	1 : 2 000 000	Ellritzen, Stichlinge (Bitterlinge 1 : 20 000 000)
20	Diphenylarsinchlorid	$(C_6H_5)_2AsCl$	1 : 4 000 000	Ellritzen, Stichlinge (Bitterlinge 1 : 40 000 000)

verlieren die Fische Hautfetzen, Schuppen oder beträchtliche Teile ihrer Flossen, eine Wirkung, die bei Fischen und Kaulquappen ja schon von verschiedenen Autoren zur Beurteilung von lokalen Giftwirkungen herangezogen worden ist.

In der vorstehenden Tabelle findet sich eine Reihe von Arsenverbindungen, nach ihrer Giftigkeit für Fische geordnet, zusammengestellt.

Durch Zusatz von Kohle wird die Giftwirkung der wässerigen Lösungen aufgehoben. Setzt man beispielsweise zu wässerigen Lösungen von Diphenylarsinchlorid (1: 40 000 bis 1: 10 000 000) Holzkohlepulver (1%) zu und filtriert nach kurzem Umrühren, so bleiben Fische im Filtrat tagelang am Leben (M. Busch).

Auch Paramäcien lassen sich bei solchen Prüfungen gut verwenden. Dieselben sind gegen manche Stoffe widerstandsfähiger als die mit den hoch empfindlichen Kiemen ausgestatteten Fische. Die Reihenfolge in der Giftigkeit bleibt aber die gleiche. Die im folgenden angeführten Versuche wurden an Paramäcium caudatum ausgeführt. Andere Protozoen, insbesondere kleinere Paramäcien, waren resistenter. Die Tiere gehen nach einem kurzen Stadium höchster Erregung unter allmählich zunehmenden Lähmungserscheinungen und den charakteristischen morphologischen Veränderungen (Aufblähung bis zur Kugelgestalt) zugrunde. Auch bei diesen Versuchen ergibt sich die deutliche Beziehung zwischen der Giftwirkung zu dem Grade der lokalen Reizwirkung auf die Schleimhaut. Daß die beobachteten Wirkungen nicht lediglich auf Abspaltung freier Säuren beruhen, ergibt sich ohne weiteres daraus, daß auch viele nicht durch Wasser zersetzliche Substanzen durch ähnliche hohe Giftwirkungen ausgezeichnet sind. Die Produkte der Hydrolyse, z. B. die substituierten Arsinoxyde,

Tabelle XX.

Giftwirkung von Arsenverbindungen auf Paramäcien.

(Beobachtungszeit 1 Stunde.)

Nr.	Substanz	Tödliche Grenzkonzentration
1	Arsensäure (Natriumsalz)	1 : 200
2	Arsenige Säure (Natriumsalz)	1 : 300
3	Arsensäure (frei)	1 : 1000
4	Arsenige Säure (frei)	1 : 1000
5	Kakodyloxyd	1 : 4000
6	Äthylarsinoxyd	1 : 40 000
7	Diäthylarsinchlorid	1 : 50 000
8	Diphenylarsinoxyd	1 : 10 000 000
9	α-Naphthylarsindichlorid	1 : 15 000 000
10	Diphenylarsinchlorid	1 : 20 000 000

sind kaum von geringerer Giftwirkung wie die Halogenverbindungen (K. Schübel).

Auch bei Trypanosomen ließ sich die gleiche Reihenfolge in der Giftigkeit wie bei Paramäcien und Fischen feststellen. Orientierende Versuche an Nagana-Trypanosomen aus Meerschweinchenblut ergaben folgende tödliche Grenzwerte nach einstündiger Beobachtung bei 37° (M. Busch).

Arsensäure	1 : 500
Arsenige Säure	1 : 5000
Äthylarsindichlorid	1 : 10 000
Phenylarsindichlorid	1 : 50 000
Diphenylarsinchlorid	1 : 500 000.

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen lassen sich mit den in manchen toxikologischen Lehrbüchern aufgestellten Behauptungen, wie „für einzellige Organismen ist das Arsen kein Gift" nicht ohne weiteres in Einklang bringen[1]). In Form der organischen Arsenverbindungen äußert das Arsen auch bei niederen Organismen seine außerordentlich hohe Giftwirkung. Daß die Oxyde des Arsens und ihre Salze bei niederen Tieren und bei manchen Kaltblütern so auffallend wenig giftig sind, hängt wohl von anderen Gründen, wie z. B. den Löslichkeitsverhältnissen und dem dadurch bedingten schnelleren oder langsameren Eindringungsvermögen in die Zelle zusammen.

Auch gegen Insekten erwiesen sich die flüchtigen organischen Arsenverbindungen von außerordentlicher Giftigkeit. Äthylarsindichlorid wirkt z. B. noch in Konzentrationen, bei denen Blausäure völlig harmlos ist, auf Larven, Puppen und Imagines verschiedener Insekten abtötend. Es würde zu weit führen, an dieser Stelle näher auf die angestellten Versuche einzugehen.

Bei Untersuchungen, die sich mit der Vernichtung schädlicher Insekten befaßten, wurde beobachtet, daß besonders die leichter flüchtigen Arsenverbindungen schon in sehr geringen Konzentrationen auch auf Pflanzen stark einwirken. Dieselben kränkeln und gehen nach einiger Zeit zugrunde. Daraus ergibt sich also, daß die hier behandelten Stoffe auch heftige Pflanzengifte sind.

Die universelle Zellgiftwirkung der Arsenverbindungen läßt sich wohl am einfachsten erklären durch Schädigung von Fermenten.

[1]) R. Kobert, Lehrbuch der Intoxikationen. 2. Aufl. 2. Bd. S. 250. — E. Harnack, Die relative Immunität neugeborener Salamandra maculata gegen Arsen. Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **48**, 61. 1902. — O. Loew, Notiz über die relative Immunität junger Salamander gegen arsensaure Salze. Ebenda **49**, 249. 1903. — O. Loew, Sind Arsenverbindungen Gift für pflanzliches Protoplasma? Arch. f. d. ges. Physiol. **32**, 111. 1883. — O. Loew, Ein natürliches System der Giftwirkungen. München 1893. S. 19 u. 29. — O. Loew, Über Giftwirkung. Arch. f. d. ges. Physiol. **40**, 444. 1887.

Soweit bis jetzt Untersuchungen vorgenommen worden sind, ließ sich diese Vermutung bestätigen. Von hoher Bedeutung für die Erklärung der Wirkungen des Arsens und seiner organischen Derivate erscheinen auch Untersuchungen von O. Warburg und seinen Mitarbeitern. Aus ihnen geht u. a. hervor, daß Substanzen, die sich leicht in Lipoiden und schwer in Wasser lösen, ganz allgemein die Sauerstoffatmung beeinflussen. Im Gegensatz zur Wirkung dieser Stoffe stehen einige Gifte, die sich nicht in dieses Schema einordnen lassen[1]). So hat die als oxydationshemmendes Gift bekannte Blausäure trotz ihrer ungemein starken Wirkung nur ein sehr niedriges Teilungsverhältnis von Öl zu Wasser (etwa 0,1). Ein Mitarbeiter von O. Warburg hat nun gefunden, daß auch die arsenige Säure, die einen äußerst kleinen Teilungskoeffizienten zwischen Öl und Wasser hat, der Blausäure an Wirksamkeit auf die Oxydationen kaum nachsteht. Die Hemmung durch arsenige Säure ist ebensowenig wie die durch Blausäure bei den Blutzellen vollständig reversibel. Auch einige organische Arsenpräparate wurden auf ihre Wirkung untersucht. 0,1% Atoxyl hatte keine Wirkung, ebensowenig 0,05% Arsenophenylglycin; dagegen hemmte Amidophenylarsenoxyd in 0,05% Lösung stark die Atmung von roten Blutkörperchen (Onaka, l. c. S. 437).

Auch aus diesen orientierenden Versuchen ergibt sich übrigens, daß Atoxyl sich im Vergleich zu dem aromatischen Arsenoxyd unwirksam erwies (vgl. hierzu die Untersuchungen an Fischen, Tab. XIX). Onaka betont im Anschluß an seine Beobachtungen, daß Vergleiche nur theoretisch Interesse hätten, wenn für jedes Präparat bestimmt würde, wieviel in die Zellen eindringt.

Bei orientierenden Versuchen über das Wesen der Wirkung der Gaskampfstoffe hatte K. Wachtel gefunden, daß viele Reizstoffe die Wirkung der Katalase, eines wohl in allen lebenden Zellen vorkommenden Fermentes, stark beeinflussen. So hebt z. B. das Dichloräthylsulfid die Katalyse von Wasserstoffsuperoxyd durch Blut von Hunden und Kaninchen noch in starken Verdünnungen auf. Konzentrationen von 1 : 100 000 wirken noch hemmend. Weitere Versuche, die zum Teil von M. Bacharach und M. Rosenberg fortgesetzt wurden, haben gezeigt, daß sowohl Diphenylarsinchlorid als auch Diphenylarsincyanid noch in Konzentrationen von etwa 1 : 1 000 000 die Wirkung der Katalase des Rinderblutes hemmen. Die Wirkung wird nahezu vollkommen aufgehoben bei 1 : 50 000. Dagegen wird bei sehr starken Verdünnungen (1 : 10 000 000 und 1 : 50 000 000) die Katalyse beschleunigt. Die aktivierende Wirkung ist hier nicht etwa von der Reaktion abhängig, denn sie kommt in neutraler, in schwach alkalischer und auch in sehr schwach

[1]) M. Onaka, Über die Wirkung des Arsens auf die roten Blutzellen. Zeitschr. f. Physiol. Chemie 70. Bd., S. 433. 1910/11.

saurer Lösung zustande. Auch die Zerlegung von Wasserstoffsuperoxyd durch Bredigsches Platinsol wird, wenn auch in weit schwächerem Maße als durch die Blutkatalase, durch Diphenylarsinchlorid gehemmt (Versuche von J. Kerb). Arsenige Säure ist auch nach unseren Untersuchungen so gut wie unwirksam gegen Katalase. Hierüber liegen bereits ältere Untersuchungen von Senter vor. Konzentrationen von 1 : 300 waren ohne Einfluß. Die systematische Prüfung der Fermentwirkungen ist noch im Gange. Es handelt sich bei der Wirkung der organischen Arsenverbindungen ohne Zweifel um einen sehr empfindlichen Eingriff in einen größeren Komplex von Fermentreaktionen. Soweit sich bis jetzt beurteilen läßt, geht die Giftwirkung gegen Fermente in gleichem Schritt wie die Wirkung gegen einzellige Organismen und gegen Kaulquappen, Fische u. dgl.

Über die eigentliche Bedeutung der Katalase für die Lebensvorgänge besteht noch völlige Dunkelheit. Es ist nur festgestellt, daß sie kein oxydierendes Ferment im engeren Sinne ist, also nicht zu den sog. Oxydasen gehört. Vielleicht spielt sie bei den Oxydationsprozessen eine indirekte Rolle. Ihre unter allen Fermenten beispiellose Verbreitung im Tier- und Pflanzenkörper [1]) spricht jedenfalls dafür, daß ihr lebenswichtige Funktionen zukommen. Bekanntlich stehen den vergleichenden Untersuchungen über Katalasewirkung ganz besondere Schwierigkeiten entgegen. Deshalb sind die meisten früheren Arbeiten, bei denen die Bedeutung des Mediums, die Wasserstoffionenkonzentration, die Gegenwart von Salzen und besonders die schädigende Wirkung des Wasserstoffsuperoxyds selbst auf das Ferment nicht berücksichtigt worden ist, so gut wie wertlos. Die Untersuchungen wurden deshalb auch auf andere Fermente ausgedehnt, bei denen weniger verwickelte Verhältnisse vorliegen, z. B. Lipase und Urease. Auch hier zeigte sich der große Unterschied zwischen Arsenik und gewissen organischen Arsenderivaten (P. Rona und P. György, S. 577). Die lokal reizenden Substanzen erwiesen sich als starke Fermentgifte.

Zusammenfassung.

Die pharmakologische Untersuchung von mehreren hundert organischen Arsenverbindungen hat ergeben, daß einem großen Teil dieser Substanzen außerordentlich starke Wirkungen zukommen. Die intensive Zellgiftwirkung äußert sich überall, wo die Substanzen in fester, flüssiger Form oder als Dampf mit lebenden Zellen in Berührung kommen. Dies gilt auch für die Pflanzenzelle. Sie unterscheiden sich von den starken Ätzmitteln dadurch, daß sie bereits in allergeringsten Konzentrationen schwere Entzündungserscheinungen und Nekrose der be-

[1]) C. Oppenheimer, Die Fermente. IV. Aufl. 2. Bd. S. 855. Leipzig 1913.

troffenen Gewebe hervorrufen. In qualitativer Hinsicht bestehen keine wesentlichen Unterschiede gegenüber den in den vorhergehenden Arbeiten geschilderten Wirkungen der anderen Reizstoffe. Auch die Arsenverbindungen wirken auf die Atemwege und die Lunge, das Sehorgan und die äußere Haut und verursachen dadurch akutes toxisches Lungenödem, schwere Capillarschädigungen, Bildung von Pseudomembranen in der Luftröhre, Bindehautentzündungen und Nekrose des Hornhautepithels am Auge und unter Umständen auch Entzündung der äußeren Haut mit Blasenbildung und tieferer Gewebszerstörung. Der allgemeine Charakter der Wirkung gleicht bald mehr der Wirkung des Phosgens, bald mehr dem Typus der schwefelhaltigen Reizstoffe wie z. B. dem Dichloräthylsulfid. Trotzdem bestehen bei den Arsenverbindungen gewisse Eigentümlichkeiten. Die Reizung der sensiblen Nerven übertrifft an Intensität die Wirkung aller bis jetzt bekannten chemisch genau definierten Verbindungen bei weitem. Die Reizwirkung erstreckt sich ferner nicht nur auf die direkt und zunächst betroffenen Schleimhautbezirke, sondern sie ergreift auch in charakteristischer Weise das Gebiet der sog. Nebenhöhlen. Die mit großer Regelmäßigkeit nach Einatmung der Dämpfe beobachteten Zahn- und Kieferschmerzen, der Kopfdruck in der Stirngegend, die unangenehmen Druckempfindungen im Ohr können nur als die Folgen von Schleimhautschwellungen erklärt werden. Eigentümlich ist weiter die Ausstrahlung der Schmerzen von der Brustgegend bis in die oberen Extremitäten, wie sie in ähnlicher Stärke bei anderen Reizstoffen kaum beobachtet wird. Schließlich gehört hierher noch die Erscheinung, daß die Reizwirkung nach einiger Zeit, auch nach Entfernung aus der Reizstoffatmosphäre, sich noch wesentlich verstärkt und vertieft. Es kommt zu ausgeprägter „Nachwirkung", die bei manchen Verbindungen wellenförmig verläuft und durch abwechselnde Verstärkung und Abschwächung gekennzeichnet ist.

Auch resorptive Wirkungen fehlen nicht. Sie treten vor allem bei den niederen Verbindungen, den aliphatischen Derivaten deutlich hervor. Diese Substanzen nähern sich in ihrer charakteristischen Wirkung mehr dem Arsenwasserstoff und den Kakodylverbindungen. Bei hochmolekularen Verbindungen zeigen sich resorptive Wirkungen nur dann, wenn relativ große Mengen eingeatmet werden oder ausgedehnte Hautbezirke von der Giftwirkung betroffen sind. Sie entsprechen in ihren charakteristischen Zügen durchaus dem vielgestaltigen Bild der Arsenvergiftung.

Daß die resorptiven Giftwirkungen im Vergiftungsbild aber eine untergeordnete Rolle spielen, hängt mit der ausgeprägten lokalen Wirkung aufs engste zusammen.

Eine eingehendere Besprechung verdient noch die Frage, ob die lokale Wirkung der organischen Arsenverbindungen eine „molekulare" oder ob sie eine typische Arsenwirkung ist. Bei den resorptiven Vergiftungen, die nach Aufnahme größerer Mengen der hier behandelten Substanzen gelegentlich zur Beachtung gekommen sind, darf nach dem ganzen Symptomenbild eine Arsenikvergiftung angenommen werden. Dies ist aber nicht ohne weiteres der Fall bei den lokalen Schädigungen. Dieselben sind zunächst nicht notwendigerweise als Folgen einer Arsenwirkung zu deuten, da alle charakteristischen Einzelheiten, auch die Wirkung auf die Capillaren und den Stoffwechsel durch arsenfreie Reizstoffe hervorgerufen werden können.

Die Ursache der Ätzwirkung ist jedenfalls sicher nicht auf Abspaltung von Säure, also nicht auf Wirkung von Wasserstoffionen zurückzuführen. Eine solche Annahme hat bei den Stoffen vom Typus des Phosgens immerhin noch ziem'iche Wahrscheinlichkeit für sich. Allerdings werden viele Arsenverbindungen, wie z. B. die halogenhaltigen Derivate der Arsenoxyde, durch Wasser unter Freiwerden von Säure zerlegt. Die Produkte der Hydrolyse sind hier aber nicht, wie bei Phosgen oder bei Dichloräthylsulfid, unwirksam, sondern sie besitzen qualitativ und quantitativ die gleiche oder ähnliche Wirksamkeit wie das Ausgangsmaterial.

Die Arsenverbindungen würden also zunächst in gleiche Reihe zu stellen sein mit den chemischen Reizstoffen, die im Organismus keine Säuren abspalten, deren Wirkung demnach mit Sicherheit auf andere Ursachen zurückgeführt werden muß, wie z. B. bei der Gruppe des Chlorpikrins.

Bei sorgfältiger Prüfung der Sachlage kann es kaum einem Zweifel unterliegen, daß die lokale Reizwirkung nichts anderes ist als eine Wirkung der arsenigen Säure. Das Phänomen der „Nachwirkung" läßt sich nicht anders erklären als dadurch, daß aus dem Molekül der organischen Arsenverbindungen nach dem Eindringen in die Nervensubstanz Arsenik abgespalten und so die allmählich zunehmende nachträgliche Verstärkung der Reizwirkung verursacht wird. Für diese Auffassung ist von besonderer Wichtigkeit, daß unter den zahllosen organischen Arsenverbindungen gerade die Arsenoxyde und ihre nächsten Derivate, wie z. B. die Halogenverbindungen, an lokaler Wirkung alle übrigen Verbindungen weit übertreffen. Während das Arsen z. B. in den aromatischen Arsinsäuren, nur durch stärkste Eingriffe abspaltbar ist, finden wir bei den Arsenoxyden eine gelockerte Haftfestigkeit des Arsenrestes. Die Arylarsenoxyde und ihre Derivate stehen damit in nächster Beziehung zum Arsenik. Sie sind leicht oxydierbar. Manche Oxydverbindungen ziehen Sauerstoff so begierig an, daß sie Silberlösung oder Fehlingsche

Lösung reduzieren. Von den Kakodylverbindungen ist ähnliches längst bekannt. Auch in ihren chemischen Umsetzungen weisen sie so zahlreiche Analogien zum Arsenik auf, daß die pharmakologische Zugehörigkeit eigentlich selbstverständlich erscheint. Daß ihre Wirkung zunächst sich mit der des Arseniks — als eines nicht sofortige Reizung und erst allmähliche Nekrose bewirkenden Giftes — nicht gänzlich deckt, ist auf die großen Unterschiede im physikalischen Verhalten zurückzuführen. Die organischen Arsenverbindungen haben ganz andere Lösungsaffinitäten als die arsenige Säure. Bei geringer Löslichkeit im Wasser lösen sich die lokal reizenden Arsenderivate leicht in fast allen organischen Lösungsmitteln und auch in Fetten. Infolge ihres hohen Teilungskoeffizienten dringen sie leicht in alle Zellen ein. Sie sind, wie durch zahlreiche Versuche z. B. an Kohle festgestellt ist, stark adsorbierbar. Ihre wässerigen Lösungen werden durch Zusatz von Adsorbentien schnell entgiftet. Für eine hohe Adsorbierbarkeit spricht auch die enorme Giftigkeit gegen Fische, wodurch sie sich den Fischgiften aus der Gruppe der Saponinsubstanzen und ähnlichen schwer resorbierbaren Verbindungen anschließen. Die auffallend starke Wirkung aller dieser Stoffe dürfte sich in erster Linie auf die Kiemen der Fische richten. Ferner haben besonders die hochmolekularen Verbindungen, z. B. die Arylarsenoxyde, ausgesprochenen Kolloidcharakter, ihre Lösungen verhalten sich wie Hydrosole.

Aufnahme und Verteilung der organischen Arsenverbindungen innerhalb der Zellen, zum Beispiel im Nervengewebe, erfolgen demnach unter ganz anderen Bedingungen wie diejenige der schwach ionisierten arsenigen Säure. Dadurch wird es verständlich, daß bei Einwirkung der ersteren ein unter ganz anderen Erscheinungen verlaufendes Vergiftungsbild eintritt. Die Arsenwirkung erscheint hier verkürzt, gleichsam zusammengeschoben, und verstärkt. In beiden Fällen ist jedoch das Endresultat das gleiche — nämlich der Zelltod durch Arsenik. Es würde auch keine grundsätzliche Änderung dieser Auffassung bedeuten, wenn man annehmen wollte, daß bei der Wirkung des ionisierten Arsens, gewissermaßen intermediär, innerhalb der Zelle „hochgiftige" organische Arsenderivate, etwa methylierte Verbindungen[1]) entstehen. Eine derartige Umformung liegt im Hinblick auf mancherlei Erfahrungen im Bereich der Möglichkeit. Arsen würde sich nach einer solchen Auffassung also ähnlich verhalten wie Tellur und Selen, die sich ja auch in ihren Wirkungen dem Arsen anschließen. Auch bei Vergiftung höherer Tiere durch Arsen treten ja unter Umständen charakteristisch riechende Verbindungen auf.

---

[1]) F. Hofmeister, Über Methylierung im Tierkörper. Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **33**, 198. 1894.

Über die Ursache und den Angriffspunkt der Zellgiftwirkung der organischen Arsenverbindungen können wir uns auch bereits ein Urteil bilden. Es kann nicht mehr bezweifelt werden, daß die Wirkungen der Arsenderivate ähnlich wie die vieler anderer Reizstoffe, wie z. B. des Dichloräthylsulfids und des Chlorpikrins, in erster Linie in der Schädigung lebenswichtiger fermentativer Prozesse zu suchen sind. Alle diese Verbindungen beeinträchtigen nach unseren Versuchen noch in stärksten Verdünnungen die Wirkung der Katalase in Blut und Geweben. Diese Feststellung läßt die schon vor langer Zeit von Binz und Schulz aufgestellten Theorien in neuem Lichte erscheinen. Das Eindringen von organischen Arsenverbindungen in die Zelle bedeutet einen verhängnisvollen Eingriff in die auf Oxydation und Reduktion beruhenden Lebensvorgänge. Damit ist aber die schädigende Wirkung dieser Gifte noch nicht erschöpft. Wie neuere im Anschluß an unsere ersten Beobachtungen gemachte Untersuchungen von P. Rona und P. György[1]) ergeben haben, erstreckt sich die Schädigung auch auf andere Fermente. So wird die Wirkung der Urease, die Harnstoffspaltung durch Spuren von Diphenylarsinchlorid vollständig gehemmt und durch andere aromatische und aliphatische Arsenverbindungen (Diphenylarsinoxyd, Phenylarsinoxyd, Methylarsinoxyd) so gut wie vollkommen aufgehoben. Auch bei einem weiteren, zu einer anderen Gruppe angehörenden Ferment, der Esterase des Blutserums, waren die genannten aromatischen Arsenverbindungen stark wirksam. Die arsenige Säure selbst verhält sich dagegen, ähnlich wie das Atoxyl, den einzelnen Fermenten gegenüber ganz verschieden. So wird z. B. die Ureasewirkung überhaupt nicht beeinflußt, dagegen konnte bei den Versuchen mit Lipase eine starke Hemmung durch Atoxyl und arsenige Säure festgestellt werden. Die eigentümlichen Unterschiede zwischen der Wirkung des ionisierten Arsens und derjenigen der organischen Derivate bedürfen, besonders in physikalisch-chemischer Hinsicht, noch einer weitgehenden systematischen Prüfung. Insbesondere dürfte der kolloidchemischen Seite des Problems eine wesentlichere Bedeutung zukommen, als bisher angenommen wurde. In chemischer Hinsicht spielt bei der Wirkung des Arsens der leichte wechselseitige Übergang in die verschiedenen Oxydationsstufen eine ausschlaggebende Rolle. Dafür, daß auch bei der Reizwirkung der organischen Arsenverbindungen der leichten Oxydierbarkeit und damit dem starken Reduktionsvermögen der ursprünglichen Agentien oder ihrer in der Zelle gebildeten Spaltprodukte eine bedeutende Rolle zukommt, spricht der Umstand, daß so viele reduzierende Substanzen, wie z. B. die Aldehyde, die schweflige Säure, durch starke sensible Reizwirkung ausgezeichnet sind. In engem Zu-

[1]) P. Rona und P. György, Zur Kenntnis der Urease. Zugleich ein Beitrag zum Studium der Giftwirkungen. Biochem. Zeitschr. **111**, 115. 1920.

sammenhang damit steht der ungesättigte Charakter aller hierher gehörigen Verbindungen, der die Bildung von Molekular- oder Additionsverbindungen mit Zellbestandteilen ermöglicht. Wenn auch die eingehendere Erforschung des Zusammenhanges der genannten Eigenschaften mit der pharmakologischen Wirkung dieser Gruppe von Giften Gegenstand weiterer Untersuchungen sein muß, so ergibt sich doch schon heute aus dem bereits vorliegenden Material, daß die lokale Wirkung der organischen Arsenverbindungen in letzter Linie auf keiner anderen Ursache beruht als so viele Erscheinungen der resorptiven Arsenikvergiftung. In beiden Fällen handelt es sich um Störung von Stoffwechselvorgängen.

Autorenverzeichnis.

Abb. 1. Nach 1 Stunde

Abb. 2. Nach 5 Stunden

Abb. 3. Nach 9 Stunden

Abb. 4. Nach 24 Stunden

Laqueur-Magnus, Pathologie der Phosgenvergiftung

Verlag von Julius Springer in Berlin

Abb. a. Normal. 1 h vor dem Einlauf.

Abb. b. Unmittelbar nach Einlauf von < 89 ccm 0,9 proz. NaCl durch die Trachea in die Lunge. (Leichte Dyspnöe.)

Abb. c. 4 h vor der Phosgenvergiftung.

Abb. d. 14 h nach der Phosgeneinatmung. (Leichte bis mittlere Dyspnöe.)

Abb. e. 22 h nach der Phosgeneinatmung. (Schwere Dyspnöe.)

Abb. a. Unmittelbar nach dem Einlauf von 86 ccm 8 proz. Wismutaufschwemmung durch die Trachea in die Lunge. (Schwere Dyspnöe.)

Abb. b. 4^h nach dem Wismuteinlauf. (Leichte bis mittlere Dyspnöe.)

Abb. c. 20^h nach dem Wismuteinlauf. (Fast völlig normal.)

Abb. 1. Nach Einatmung starker Phosgenkonzentration

Abb. 2. Füllung beider Herzkammern mit Cruorgerinnsel

Laqueur-Magnus, Pathologie der Phosgenvergiftung

Verlag von Julius Springer in Berlin